

Aus der Abteilung Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

S-100B als Verlaufsparemeter beim ischämischen Schlaganfall

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Anne Franzke

aus
Magdeburg

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Bähr

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Giese

3. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2012

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	3
1. EINLEITUNG.....	5
1.1 Allgemeine Aspekte des ischämischen Insults.....	5
1.2 Der ischämische Hirninfarkt.....	8
1.2.1 Ätiologie und Ätiopathogenese.....	8
1.2.2 Klinische Einteilung.....	10
1.2.3 Pathophysiologie des Hirninfarkts.....	11
1.2.4 Penumbra.....	12
1.3 Apparative Diagnostik.....	13
1.3.1 Kraniale Computertomographie (cCT).....	13
1.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT).....	14
1.3.2.1 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI).....	14
1.3.2.2 Perfusionsgewichtete Bildgebung (PWI).....	15
1.4 Cerebrale Ischämie marker.....	16
1.4.1 NSE.....	17
1.4.2 S-100B-Protein.....	18
2. MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1 Patientenkollektiv.....	21
2.2 Untersuchung.....	22
2.3 Serologische Parameter.....	22
2.4 Neurologische Untersuchung.....	23
2.5 Das kraniale Computertomogramm (cCT).....	24
2.6 MRT-Untersuchung.....	25
2.6.1 Infarkt volumetrie.....	25
2.7 Methode der Messung von NSE- und Protein S-100B-Serumkonzentrationen.....	26
2.8 Dokumentation.....	28
3. ERGEBNISSE.....	29
3.1. Patientencharakteristik.....	29
3.2 Analyse der Daten von Patienten mit manifestem Hirninfarkt (completed stroke).....	30
3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	30
3.2.2 Pathogenese.....	31
3.2.3 Manifestationsorte.....	31
3.2.4 Risikofaktoren.....	32
3.2.5 Kinetik der S-100B-Serumkonzentrationen.....	33
3.2.6 Korrelation zwischen der S-100B-Konzentration und dem Infarktvolumen.....	35
3.2.7 S-100B und neurologische Defizite.....	35
3.2.7.1 National Institute of Health Stroke Scale.....	35
3.2.7.2 Scandinavian Stroke Scale.....	36
3.2.7.3 Modified Ranking Scale.....	37
3.2.7.4 Barthel-Index.....	38
3.2.8 Kinetik der NSE-Serumkonzentration.....	38
3.2.9 Korrelation zwischen der NSE-Serumkonzentration und dem Infarktvolumen.....	40
3.2.10 NSE und neurologische Defizite.....	40
3.2.10.1 National Institute of Health Stroke Scale.....	40
3.2.10.2 Scandinavian Stroke Scale.....	41
3.2.10.3 Modified Ranking Scale.....	41
3.2.10.4 Barthel-Index.....	41

3.3 Analyse der Daten von Patienten mit einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA)	42
3.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	42
3.3.2 Pathogenese	42
3.3.3 Betroffene Stromgebiete bei TIAs	42
3.3.4 Risikofaktoren	43
3.3.5 S-100B-Konzentration im Verlauf	44
3.3.6 NSE-Konzentration im Verlauf	45
4. DISKUSSION	48
4.1 Allgemeine Diskussion	48
4.2 Spezielle Diskussion	53
5. ZUSAMMENFASSUNG	65
6. ANHANG: Tab. 9-14	67
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	72
8. LITERATURVERZEICHNIS	73

1. EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Aspekte des ischämischen Insults

Das häufigste akute neurologische Krankheitsbild stellen cerebrovaskuläre Insulte dar. 80 % finden ihre Ursache in einer ungenügenden Blutzufuhr. Der Hirninfarkt steht in der Todesursachenstatistik nach Herz-Kreislaufkrankungen und Malignomen an dritter Stelle (American Heart Association 2004). Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache einer Invalidität nach dem 65. Lebensjahr. Zu den Risikofaktoren zählen kardiologische Erkrankungen mit einem erhöhten Embolierisiko, wie zum Beispiel Arrhythmien, Klappenfehler und Klappenersatz. Des Weiteren sind der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas und Nikotinabusus zu nennen (Häussler 1996).

Durch seine sozialen und ökonomischen Auswirkungen ist der Schlaganfall Thema intensiver Forschung. Da er einer kurativen Therapie noch weitgehend unzugänglich ist, besteht eine besondere Bedeutung in der Frühdiagnose des ischämischen Infarkts. Nur durch ausreichend sensitive Diagnostik kann von Untergang bedrohtes Gewebe erkannt und einer geeigneten Therapie, z. B. systemische Lysebehandlung oder Gabe von neuroprotektiven Substanzen, zugeführt werden.

Das kraniale Computertomogramm hat sich seit Jahren als primäres diagnostisches Verfahren bei der akuten Ischämie bewährt, zunächst mit dem Ziel, in der Notfallsituation eine Blutung auszuschließen. Seit den 80er Jahren wird die Magnetresonanztomographie bei cerebralen Durchblutungsstörungen eingesetzt.

Die Einführung der Diffusionswichtung (DWI) und Perfusionswichtung (PWI) liefert mittlerweile einen entscheidenden Beitrag zur Frühdiagnose eines ischämischen Schlaganfalls (Davis et al. 2005).

Diese Technik steht aber häufig nicht standardmäßig zur Verfügung. Daher bleiben oft entscheidende therapeutische und prognostische Fragen offen. Für eine optimale Behandlung wäre es notwendig, verlässliche Parameter zur Einschätzung der zu erwartenden Infarktgröße, des Verlaufs und der Prognose zu haben (Asplund 1989, König 2003).

In mehreren klinischen Studien wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass prinzipiell Therapien bestehen, mit denen in der Frühphase der Ischämie eine Reduktion der Infarktgröße und damit eine Verbesserung des klinischen Endergebnisses erreicht werden kann. Die intravenöse Thrombolysetherapie mit rtPA, durchgeführt in den ersten drei Stunden nach Infarktbeginn, ist als Therapie zugelassen (National Institute of Neurological Disorder and Stroke... 1995). Mittlerweile darf dieses Zeitintervall auf 4,5 Stunden ausgeweitet werden (Hacke et al. 2008). Dafür ist eine zuverlässige Methode zur Differenzierung zwischen transitorisch-ischämischer Attacke (TIA) und Completed Stroke (CS) notwendig.

Wird ein Patient innerhalb der ersten Stunden nach Einsetzen der Symptome in die Klinik eingeliefert, ist es wichtig, eine schnelle Therapieentscheidung zu treffen, da das Zeitfenster für eine intravenöse oder arterielle Thrombolyse sehr begrenzt ist.

Mit einer intravenösen Lysetherapie muss spätestens 4,5 Stunden nach dem Schlaganfall begonnen werden, eine intraarterielle Lyse kann bis zu sechs Stunden nach dem Ereignis eingesetzt werden. Dabei stellt sich die Frage, ob das Hirngewebe bereits in einem größeren Ausmaß irreversibel geschädigt ist oder ob das Gewebe nur gereizt, aber wieder vitalisierbar ist. Für eine solche Differenzierung können biochemische Marker hilfreich sein (Castellanos 2007). Sind die initialen Serumwerte der biochemischen Marker schon sehr stark angestiegen, deutet das darauf hin, dass bereits ein großer Zelluntergang stattgefunden hat. Durch eine Lysetherapie kann in diesem Fall das geschädigte Gewebe nicht mehr vitalisiert werden.

Eine früh begonnene Lyse kann spätere Folgen oder dauerhafte Schäden verhindern, so dass der Nutzen der Therapie größer ist als das Risiko einer sekundären Einblutung in das Ischämieareal. Die initiale Bildgebung ist wichtig, um eine Blutung im Kopf oder einen bereits demarkierten Infarkt, beides Kontraindikationen zur Lysetherapie, darzustellen (Reynolds et al. 2003).

Neben den klinischen Befunden und der cerebralen Bildgebung würde die Untersuchung biochemischer Marker bereits in dieser frühen Phase eine Aussage über den Nutzen und das Risiko einer Lysetherapie für den individuellen Patienten erlauben und kann so das therapeutische Vorgehen beeinflussen. Biochemische Marker im Blutserum sollen in Zukunft die frühe Diagnostik und vor allem die langfristige Prognose zum klinischen Verlauf von Schlaganfallpatienten verbessern.

Bei der frühen Diagnostik ist es wichtig, die Bestimmungszeit der Blutwerte im Labor zu verkürzen. Durch eine gute Koordination von Blutabnahme, Transport ins Labor und einer dort sofort durchgeführten Blutanalyse ist es möglich, in weniger als einer Stunde nach der Patientenaufnahme die Laborwerte zu bestimmen.

Ist eine Lyse nicht mehr möglich, können hirndruckentlastende Operationen (Hemikranektomie) lebensrettend sein (Hofmeijer et al. 2003). Den optimalen Interventionszeitpunkt zu erkennen, ist jedoch schwierig. Die klinische Beobachtung reicht meist nicht aus, um eine unmittelbare Verschlechterung der bewusstseinsgetriebenen Patienten festzustellen. Insofern können auch diese Patienten von einer frühzeitigen Vorhersage der Infarktgröße profitieren.

Gesucht wird ein Prozessmarker, der möglichst im peripheren Blut innerhalb kürzester Zeit bestimmbar ist und bereits in der Frühphase des ischämischen Infarkts eine Aussagekraft hat. In diesem Zusammenhang könnte dem S-100B und dem NSE eine wichtige Bedeutung zukommen.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Korrelation des S-100B-Serumproteins und des NSE mit dem rechnergestützt ermittelten MRT-Volumen sowie den neurologischen Defiziten besteht. Diese wurden mit Hilfe der National Institute of Health Stroke Scale, der Scandinavian Stroke Scale, der Modified Ranking Scale und des Barthel-Indexes bestimmt.

Es drängt sich geradezu auf, dass eine Durchblutungsstörung des ZNS in Verbindung mit einer Störung der Blut-Hirn-Schranke zu einem plötzlichen Anstieg der Serumkonzentrationen von NSE und S-100B führen und somit eine enzymdiagnostische Verifizierung des ischämischen Infarkts gelingen sollte. Gleichzeitig müsste aber auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumkonzentrationen und dem quantitativen und qualitativen Ausmaß generalisierter bzw. umschriebener Zellnekrosen bestehen, um hieraus prognostische Hinweise und therapeutische Entscheidungshilfen zu erlangen.

1.2 Der ischämische Hirninfarkt

1.2.1 Ätiologie und Ätiopathogenese

Ätiologisch werden die cerebralen Ischämien in Makro- und Mikroangiopathien unterteilt:

Makroangiopathien betreffen extrakranielle Gefäße und können thrombotisch, thrombembolisch oder selten hämodynamisch entstehen. Die arterioarterielle Embolie stellt den wichtigsten Entstehungsmechanismus dar. Wandständige Thromben, als Ausdruck arteriosklerotischer Veränderungen, werden mit dem Blutstrom in distale Gefäßabschnitte transportiert und führen dort zu Gefäßverlegungen, die mit ischämischen Symptomen resultieren.

Die Mikroangiopathie ist eine Folge der chronischen arteriellen Hypertonie. Durch eine Hyalinisierung der Gefäßwand kleiner Arterien und Arteriolen kommt es zu einer Lumeneinengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss. Da besonders die Endarterien und die langen Markarterien betroffen sind, bilden sich im Bereich der Stammganglien und im Hirnstamm lakunäre Infarkte.

Sogenannte Territorialinfarkte sind oft keilförmig auf das Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie beschränkt. Unter hämodynamischen Gesichtspunkten erfolgt eine Unterteilung in Endstrominfarkte im distalen Ausbreitungsgebiet der Arterie und in Grenzzoneninfarkte zwischen den Versorgungsgebieten zweier cerebraler Gefäße.

Klinisch-lokalisatorisch werden nach Bamford et al. aufgrund der neurologischen Krankheitszeichen, einzeln oder in Kombination, vier Infarkttypen unterschieden:

- Bei einem vollständigen Infarkt des vorderen Hirnkreislaufs beobachtet man Kombinationen verschiedener Hirnleistungsstörungen (Aphasie, Dysarthrie etc.). Es treten sensible, motorische oder sensomotorische kontralaterale Halbseitensymptome in mindestens zwei Bereichen auf (z. B. Gesicht, Arm, Bein). Ein weiteres Charakteristikum dieses Typs ist die homonyme Hemianopsie.
- Finden sich nur zwei von den genannten drei Komponenten, so spricht man von einem partiellen Infarkt des vorderen Hirnkreislaufs.
- Relativ typische Symptome für einen lakunären Infarkt sind die rein sensiblen, rein motorischen, rein sensomotorischen und ataktischen Hemiparesen. Arterienverschlüsse im Bereich des hinteren Hirnkreislaufs führen zu vielfältigen Symptomen wie gestörte konjugierte Augenbewegungen, bilaterale sensorische oder sensomotorische Defizite und zum kontralateralen Hemisyndrom.

- Bei Kleinhirnininfarkten kommt es zur ipsilateralen Ataxie, rotierenden Spontannystagmus, Dysmetrie und ausgeprägter Zeigeataxie.

1.2.2 Klinische Einteilung

Die apoplektischen Insulte werden nach dem zeitlichen Verlauf, der Lokalisation, der zugrunde liegenden Pathogenese und der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik eingeteilt (Dorndorf 1985, Diener et al. 2004).

Man beschreibt die transitorisch-ischämische Attacke (TIA), die definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden reversibel ist. Bei vielen Patienten finden sich im CT und noch häufiger im MRT korrespondierende Läsionen.

Besteht die Dauer der Symptomatik bis zu maximal drei Wochen, so sprach man früher von einem prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND). Da in der Regel Infarkte nachweisbar sind, ist dieses Konzept in letzter Zeit weitgehend verlassen worden.

Beim progressive Stroke (PS) ist die Pathogenese heterogen. Es zeigt sich eine Instabilität der neurologischen Symptome, die diskontinuierlich fortschreiten und zum Teil auch fluktuieren.

Das Stadium des vollendeten (kompletten) Insults ist durch neurologische Ausfälle gekennzeichnet, die sich stabilisiert haben und persistieren.

Ein raumforderndes Ödem kann sich beim malignen Mediainfarkt entwickeln. Dadurch kann es sekundär zu einer klinischen Verschlechterung und transtentorieller Herniation mit Hirnstammeinklemmung kommen. Ein ausgedehnter Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri

media ist mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden, deren mögliche Therapie eine dekompressive Kraniotomie darstellt.

1.2.3 Pathophysiologie des Hirninfarkts

Zunächst ist die Ischämie noch reversibel, doch die nachhaltigen Schädigungen führen schließlich zum Zelltod. Zur Aufrechterhaltung des Stoffwechsels benötigt das Gehirn etwa 15 % des Herzminutenvolumens und verbraucht 20 % des gesamten Sauerstoffbedarfs, obwohl der Anteil der Körpermasse nur 2 % beträgt (Siesjö 1984). Energielieferant ist nahezu ausschließlich Glukose, allerdings reicht der Vorrat nur circa eine Minute. Die absolute notwendige Versorgung mit Sauerstoff und Energie erklärt das Auftreten von neurologischen Funktionsstörungen kurz nach einer cerebralen Ischämie.

Zu 95 % wird Glukose aerob zu CO_2 und H_2O und zu 5 % anaerob zu Pyruvat metabolisiert. Über die Glykolyse und den Zitronensäurezyklus werden pro Mol Glukose 38 Mol ATP als Energie freigesetzt. Bei Sauerstoffmangel gerät der Energiehaushalt der Zelle ins Defizit, da es an Substraten für die oxidative Phosphorylierung mangelt. Somit ist die Synthese energiereicher Stoffe nicht mehr gewährleistet. Die anaerobe Glykolyse setzt ein und führt zur exzessiven Laktatbildung und damit verbunden zu einer Azidose.

Durch den Verlust der Na^+/K^+ -Pumpleistung bricht das Membranpotential zusammen. Kaliumionen treten in den Extrazellulärraum aus, während sich Natrium- und Chloridionen intrazellulär anreichern. Wasser folgt dem osmotischen Gradienten mit Volumenverlagerung. Es resultiert ein zytotoxisches Hirnödem (Hartmann 1983, Klatzko 1985).

Die Kolliquationsnekrose stellt das morphologische Korrelat des Hirninfarkts dar. Durch rasche enzymatische Auflösung des proteinarmen

Gewebes kommt es zur Hirnerweichung, die sich in drei Stadien gliedern lässt:

- Das bis zu drei Tage andauernde Stadium der Nekrose und Demarkation ist durch leicht geschwollenes und aufgeweichtes Gewebe im betroffenen Bezirk gekennzeichnet.
- Makrophagen sammeln sich im nekrotischen Gebiet an und phagozytieren Myelinbruchstücke. Das Gewebe erscheint verflüssigt. Dieses Stadium der Resorption und hat einen zeitlichen Rahmen von 2 - 14 Tagen.
- Daran schließt sich die Organisation und Zystenbildung. Innerhalb von 1 - 8 Wochen bilden sich vermehrt Kapillaren und räumen die Nekrose ab. Kollagenes Bindegewebe deckt anschließend die entstandene Höhle ab. Diese Zyste füllt sich allmählich mit Liquor (Mergenthaler et al. 2004, Kogure und Kato 1992).

1.2.4 Penumbra

Ein reversibel ischämischer Randbereich umgibt normalerweise ein Infarktgebiet (Astrup et al. 1981). Dieses Penumbra-Konzept beruht auf tierexperimentellen Daten. Es beschreibt definitionsgemäß eine Zone verminderter Durchblutung, durch die der Strukturstoffwechsel der Zellen aufrechterhalten werden kann. Das Öffnen leptomeningealer Äste sorgt für eine Kollateralversorgung (Widman et al. 1993).

Hält die Durchblutungsstörung länger an, so wird im weiteren Verlauf dieser sogenannte Halbschatten mit in das Infarktareal einbezogen. Das therapeutische Prinzip der Thrombolyse besteht in der Beschleunigung des natürlichen Lyseprozesses und der Rekanalisation der thrombembolisch verschlossenen Hirnarterien zu einem möglichst frü-

hen Zeitpunkt, um den Blutfluss in der Penumbra zu verbessern und eine endgültige Infarzierung zu verhindern.

1.3 Apparative Diagnostik

Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung sind bildgebende radiologische Verfahren die Säulen der Infarkt Diagnostik.

1.3.1 Kraniale Computertomographie (cCT)

Die cCT ist die wichtigste apparative Untersuchung des Patienten nach der Klinik Aufnahme. In der Akutphase lassen sich Infarkte lokalisieren, Art und Alter feststellen und von anderen pathologischen intrakraniellen Befunden abgrenzen. Des Weiteren liefert das cCT bedeutende Informationen zum Einsatz, Nutzen und zu den Risiken der Therapie.

Das Erscheinungsbild des apoplektischen Insults ist zeitlichen Veränderungen unterworfen. 24 - 48 Stunden, manchmal sogar ab der zweiten bis vierten Stunde nach Symptombeginn finden sich regelmäßig Hinweise auf das Vorliegen eines Gefäßverschlusses (Wall et al.1982).

Im CT-Bild erscheint das betroffene Areal als ein Gebiet homogener oder fleckiger Dichteminderung. Diese parenchymatöse Hypodensität ist am ehesten Ausdruck eines intrazellulären Ödems. Weitere frühe Infarktmerkmale sind die Zeichen der fokalen Hirnschwellung mit Kompression der äußeren und inneren Liquorräume. Das hyperdense Mediazeichen als bildmorphologisches Äquivalent eines Gefäßverschlusses ist ebenfalls in diesem Zusammenhang zu nennen (Moulin et al. 1996).

Nach mehreren Tagen zeigen die Infarkte eine fleckige Kontrastmittelanreicherung, die auf einem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke basiert. Reparationsvorgänge führen nach zwei bis drei Wochen zu ei-

ner Zunahme der Dichte. Diese Veränderungen können möglicherweise den Infarkt verbergen (Fogging-Phase). In der darauf folgenden Zeit nehmen die Dichtewerte wieder ab und die definitive Infarktnarbe demarkiert sich.

1.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT-Technologie wird seit den 80er Jahren beim Hirninfarkt eingesetzt und gewinnt zunehmend an Bedeutung. Konventionelle Methoden bieten in der Akutphase allerdings keinen nennenswerten Informationszuwachs gegenüber der CT. Im T2-gewichteten Bild ist das Signal vom zunehmenden Netto-Wassergehalt im ischämischen Gewebe, dem vasogenen Ödem, abhängig. Nachteilig ergibt sich daraus eine lange Aufnahmedauer, verbunden mit Bewegungsartefakten.

Durch diese Methoden werden nur morphologische Veränderungen wiedergegeben, die bei einem Insult aber erst dann auftreten, wenn das Gewebe bereits irreversibel geschädigt ist. Nur Hirngewebe mit intakten Zellmembranen kann durch eine Therapie gerettet werden. Zahlreiche Therapieansätze richten sich auf die kritische Frühphase aus. Seit Mitte der 90er Jahre eröffnen ultraschnelle MR-Verfahren neue Möglichkeiten in der Frühdiagnostik ischämischer Veränderungen (Mohr 1995).

1.3.2.1 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)

Diffusion beruht auf dem Prinzip der Brownschen Molekularbewegung. Moleküle bewegen sich in homogener Flüssigkeit regellos mit Geschwindigkeiten, die abhängig sind von der physikalischen Zusammensetzung der Flüssigkeit und der Temperatur (Gass 1999, Röther et al. 1999). Der überwiegende Anteil messbarer Diffusionsveränderungen wird durch Protonenbewegungen im Extrazellulärraum erzeugt.

Bei der akuten zerebralen Ischämie resultiert das zytotoxische Hirnödem aus dem Zusammenbruch des Stoffwechsels. Nachfolgend führt der osmotische Gradient zu einer intrazellulären Wasserakkumulation mit Volumenverlagerung vom Extrazellulärraum zum Intrazellulärraum. Durch diese Zellschwellung werden die Protonen in ihrer Beweglichkeit weiter eingeschränkt. Extrazelluläre Protonen können nur noch geringe Weglängen zurücklegen, bis sie auf Zellgrenzen treffen, diese durchdringen und im Folgenden nur noch wenig zur messbaren Diffusion beitragen.

Mit der DWI kann diese Veränderung mit hoher Verlässlichkeit sichtbar gemacht werden. Die Abnahme der frei diffundierenden Moleküle bewirkt eine Signalanhebung, die sich im zytotoxisch geschädigten Hirngewebe bereits wenige Minuten nach dem Gefäßverschluss zeigt. Stark diffusionsgestörte Anteile entsprechen den Arealen mit einer irreversiblen ischämischen Schädigung/Infarktkern (Jansen et al. 1998).

1.3.2.2 Perfusionsgewichtete Bildgebung (PWI)

Das Durchströmen des Körpers bzw. einzelner Organe mit Flüssigkeit bezeichnet man als Perfusion. Nach einem Hirninfarkt kommt es zur Minderperfusion des betroffenen Gebiets. Die Restdurchblutung wird hauptsächlich durch Zufluss über Kollateralgefäße gewährleistet.

Bei der MR-Perfusionsbildgebung wird ein Kontrastmittelbolus schnell i. v. injiziert. Der Bolus bleibt bis zum cerebralen Gefäßsystem fast unverdünnt und zeigt eine vorübergehende Änderung des MR-Signals. Die Passage kann im gesamten Neurokranium mittels dynamischer Messverfahren beobachtet werden. Repetitiv werden alle 0,5 - 1 Sekunde T2-gewichtete Messungen über 20 Sekunden durchgeführt. Das Kontrastmittel verursacht eine Abnahme der Signalintensität, die in eine relative Kontrastmittel-Konzentrations-Zeitkurve umgerechnet wird. Aus dieser Kurve lassen sich relative Blutflussparameter berechnen:

Cerebraler Blutfluss, cerebrales Blutvolumen oder die mittlere Passagezeit durch das Gewebe (Heiland 1999).

Unter Berücksichtigung beider Bildmodalitäten sind folgende Konstellationen von Bedeutung:

Sowohl verminderte Perfusion als auch gestörte Diffusion sind am ehesten als Ausdruck einer irreversiblen Schädigung zu werten; eine verminderte Perfusion bei regelrechter Diffusion spiegelt hingegen das Bild einer reversiblen Ischämie wider.

1.4 Cerebrale Ischämiemarker

In der Medizin nutzt man seit langem die Enzymdiagnostik, um das Ausmaß einer spezifischen Organschädigung einzuschätzen. Diese Methode wird beispielsweise in der Diagnostik eines Herzinfarkts erfolgreich angewandt. Voraussetzung ist allerdings die Identifizierung von organspezifischen Enzymen, denn nur dann kann durch den Nachweis im Serum mit hinreichender Sicherheit auf die Schädigung eines bestimmten Organs geschlossen werden.

Idealerweise sollten diese biochemischen Indikatoren ausschließlich intrazellulär und hoch konzentriert im Gehirn vorkommen. Selbst sehr kleine Läsionen, die noch nicht mittels cCT oder MRT erfasst werden, können durch einige sensible Ischämiemarker nachgewiesen werden. Hierbei zeigen einige der Enzyme zwar hochsensibel einen neuronalen Schaden an, sind jedoch nicht spezifisch für eine Ischämie.

Für das ZNS gelten die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Protein S-100B als Marker neuronaler Destruktionen.

1.4.1 NSE

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist eines von elf Enzymen, die den Abbau von Glucose zu Pyruvat, die Glycolyse, katalysieren (Hoffmann 1984). Sie steuert die Gleichgewichtseinstellung zwischen 2-Phosphoglycerat und Phosphoenolpyruvat. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 78 und 90 kDa.

Das Holoenzym der Enolase hat eine dimere Struktur. Es kann sowohl aus homologen als auch aus heterologen Untereinheiten zusammengesetzt sein. Man unterscheidet drei mögliche Untereinheiten, für deren Nomenklatur sich die Bezeichnung mit griechischen Buchstaben durchgesetzt hat.

Die nicht speziesspezifischen Untereinheiten α , β , γ mit jeweils unterschiedlichen immunologischen, biochemischen und organspezifischen Eigenschaften bilden in vivo die homologen dimeren Formen $\alpha\alpha$ -, $\beta\beta$ -, $\gamma\gamma$ -Enolase und die Hybridformen $\alpha\gamma$, $\alpha\beta$. Eine $\beta\gamma$ -Kombination existiert in vivo nicht, kann aber in vitro hergestellt werden (Shimizu et al. 1983, Suzuki et al. 1983). Die monomeren Formen sind enzymatisch inaktiv (Wold 1971).

Neben den strukturellen Unterschieden gibt es konsequenterweise immunologische, biochemische und organspezifische Differenzen. Im Gehirn sind hauptsächlich drei Isoformen anzutreffen: $\alpha\alpha$, $\alpha\gamma$ und $\gamma\gamma$.

Von den möglichen Kombinationen werden ausschließlich diejenigen Enolasetypen, die eine Gamma-Einheit enthalten, als neuronspezifische Enolase bezeichnet. Die NSE, sowohl die homologe $\gamma\gamma$ - als auch die heterologe $\alpha\gamma$ -Form, ist im Zytoplasma von Neuronen, in neuroendokrinen Zellen und in neuroendokrinen Tumoren angereichert. Daraus ergibt sich der Einsatz als Tumormarker für Neuroblastome und kleinzellige Bronchialkarzinome.

Die $\alpha\alpha$ -Enolase, die auch Nicht-Neuronenspezifische Enolase (NNE) genannt wird, ist vorwiegend in den Gliazellen lokalisiert.

Die neuronenspezifische Enolase ist das sauerste Isoenzym von allen Enolase-Isoenzymen. Es hat außerdem die höchste Resistenz gegen chloridinduzierte Inaktivierung. Diese Eigenschaft versetzt das Enzym insbesondere in die Lage, in häufig wiederholt depolarisierenden Neuronen oder in hyperpolarisierenden Neuronen zu existieren.

Durch die Darstellung der kompletten Aminosäuresequenz der NSE und deren Vergleich mit der Aminosäuresequenz der NNE konnten drei Aminosäuresequenzen in der Struktur der NSE aufgeklärt werden, die einen vorwiegend hydrophilen Charakter haben. In der dreidimensionalen Struktur der NSE befinden sich diese Regionen auf der Oberfläche des Moleküls und wurden von den Autoren als spezifisch-immunogene Zonen für die neuronenspezifische Form der Enolase bezeichnet. Durch diese unterschiedlichen immunologischen Eigenschaften eignen sich Immunoessays ideal zur Bestimmung der NNE und NSE.

1.4.2 S-100B-Protein

Im Jahr 1965 wurde von Moore aus Rinderhirnen ein Protein gereinigt, das in einer 100 %igen Aminosulfatlösung bei pH 7 löslich war und deshalb von ihm den Namen S100-Protein erhielt (engl.: soluble = löslich, Moore 1965). Es war zunächst in keinem Extrakt anderer Organe oder Gewebe nachweisbar.

S-100 ist ein saures Calcium-bindendes Protein mit einem Molekulargewicht von 21.000 Dalton (Schäfer und Heizmann 1996), das nicht nur ZNS-spezifisch ist (Kimura et al. 1984).

S-100B stellt eine Gruppe von relativ kleinen Proteinen dar, die als gemeinsame Eigenschaft Calcium-Ionen binden und dann in Abhängigkeit

von der intrazellulären Calcium-Konzentration andere Proteine (u. a. Proteinkinasen) aktivieren. Sie sind somit an der Signaltransduktion von Calcium-abhängigen Signalwegen beteiligt. Die für die Bindung des Calciums zuständige Aminosäuresequenz besteht in seiner Sekundärstruktur aus einer Schleife mit zwölf Aminosäureresten, umgeben von zwei Alphaketten. Dieser typische Aufbau wird EF-hand genannt. Ein Calcium-bindendes Protein mit diesem strukturellen Motiv bezeichnet man als EF-hand-Protein (Isobe et al. 1989). Das S-100-Protein weist diese Sequenz zweimal auf, es hat somit zwei Calciumbindungsstellen. Es findet sich in verschiedenen Isoformen in neuroektodermalen Zellen aller Vertebraten.

Natives S-100 liegt als Homo- oder Heterodimer intra- und extrazellulär vor. Als alpha und beta bezeichnet man die zwei isomeren Untereinheiten. Alle drei Kombinationen, alpha-alpha, alpha-beta und beta-beta kommen vor (Isobe et al. 1989).

S-100B (beta-beta) findet sich in Glia- und Schwannschen Zellen (Sugimura et al. 1989). Entsprechend findet man eine Positivität für S-100B in Tumoren, die sich von diesen Geweben ableiten. Zusätzlich sind Melanozyten, melanozytäre Tumoren und ebenfalls Gliazellen S-100A-positiv (alpha-beta) (Baudier et al. 1986, Kindblom et al. 1984, Drier et al. 1987). Speicheldrüsentumoren und Tumoren der ekkrinen Schweißdrüsen zeigen häufig ebenfalls eine Expression von S-100. In Herzmuskelzellen, Adipozyten und der Niere liegt hauptsächlich die S-100A0-Variante vor, die im ZNS jedoch nicht anzutreffen ist (Kato und Kimura 1985, Vanstapel et al. 1986).

Trotz einer Vielzahl von Studien gibt es noch wenige Erkenntnisse bezüglich seiner genauen Funktion im menschlichen Körper. In Verbindung mit Calcium scheint die Familie der S-100-Proteine hauptsächlich als second messenger zu agieren und so extrazellulär apoptotische Vorgänge oder chemotaktische Aktivitäten zu steuern (Zimmer et al. 1995). Auf intrazellulärer Ebene sind sie an der Modulation von Enzym-

aktivitäten und der Endo- bzw. Exozytose von bestimmten Zellbestandteilen beteiligt (Harder und Gerke 1993, Heizmann und Hunziger 1991, Schäfer und Heizmann 1996).

Bei struktureller Schädigung neuronaler Zellen wird S-100B freigesetzt und kann nach Überwindung der Blut-Hirn- bzw. der Blut-Liquor-Schranke in das Gefäßsystem sowie den Liquor cerebrospinalis übertreten und dort in seiner Konzentration gemessen werden. Erhöhte Werte waren nach minimalen Hirntraumen (Ingebrigtsen und Romner 1996, Waterloo et al. 1997), Schlaganfällen (Cunningham et al. 1991) und nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation sowie bei neurologischen Defiziten messbar (Johnsson et al. 1995, Astudillo et al. 1996).

Da seine physiologische Halbwertszeit nur zwei Stunden beträgt, sollte S-100B innerhalb der ersten drei Stunden nach dem Ereignis bestimmt werden (Usui et al. 1989).

Aufgrund der geringen Größe der S-100-Proteine ist eine Proteifixierung zur Darstellung im Gewebe notwendig.

Durch die Spezifität seiner Herkunft besitzt das Protein S-100B potentiellen Wert als biochemischer Marker einer akuten Hirnschädigung.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Bei der hier vorgelegten Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Studie von insgesamt 84 Patienten, die mit den klinischen Zeichen eines akuten Schlaganfalls in dem Zeitraum von Mai 1998 bis September 2000 in der Abteilung Neurologie der Universität Göttingen vorstellig wurden.

Dabei wurden die Patienten in die Analyse aufgenommen, deren Symptombeginn nicht länger als zwölf Stunden zurücklag. Weitere Bedingungen waren ein Mindestalter von 18 Jahren, der Ausschluss einer klinisch signifikanten Anämie sowie ein voraussichtlicher Klinikumsaufenthalt von mindestens fünf Tagen. Eine cerebrale Blutung ist bei allen Patienten durch eine kraniale Computertomographie ausgeschlossen worden.

Die diensthabenden Ärztinnen und Ärzte der Abteilung Neurologie wurden mit den Einschlusskriterien und den Telefonnummern der Studienärzte versorgt. Bei jedem potentiellen Patienten wurden die Studienärzte informiert, um den Patienten gegebenenfalls in die Studie aufzunehmen.

Gemäß den Richtlinien der Ethikkommission wurde jeder Patient über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Studie in angemessener Weise aufgeklärt und seine Freiwilligkeit der Teilnahme erklärt. Neben der mündlichen Aufklärung erhielt der Patient auch eine schriftliche Information und genügend Zeit, um die dargelegten Informationen zu verstehen und seine Fragen in Zusammenhang mit der Studie zu klären. Bei bewusstlosen, sprachgestörten oder desorientierten Patienten un-
terzeichneten Familienangehörige.

2.2 Untersuchung

Unmittelbar nach Ankunft in der Notaufnahme wurde allen beteiligten Patienten eine venöse Blutprobe von 10 ml zur Bestimmung der Serumkonzentration von S-100B und NSE abgenommen. Nach dem Abzentrifugieren der Proben bei 4.000 U/l für zehn Minuten wurde das Serum aliquotiert und sofort bei -20 °Celsius eingefroren, um es für eine spätere Analytik zu konservieren. Ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben wurde vermieden.

Dieses Vorgehen, verbunden mit einer klinischen Untersuchung, wurde an mehreren Tagen wiederholt. Die Zeitpunkte waren folgendermaßen definiert (Bitsch et al. 2002):

<u>Zeitpunkt</u>	<u>nach Symptombeginn</u>
0:	0 - 6 Stunden
1:	12 Stunden
2:	24 Stunden
3:	2 Tage
4:	3 Tage
5:	5 Tage
6:	3 Monate

2.3 Serologische Parameter

Die hier zur Beurteilung herangezogenen serologischen Parameter wurden jeweils im Rahmen des Routinelabors während des stationären Aufenthalts bestimmt. Dabei handelt es sich im Einzelnen um den Quick-Wert, die partielle Thromboplastinzeit (PTT), die Laborwerte für Kreatinin (Krea), C-reaktives Protein (CRP), Aspartataminotransferase (AST), Hämoglobin (Hb) und Leukozyten (Leuko).

2.4 Neurologische Untersuchung

Eine allgemeine körperliche Untersuchung und der neurologische Befund wurden standardisiert bei stationärer Aufnahme, nach fünf Tagen und nach drei Monaten erhoben. Es wurden dafür vier neurologische Skalen verwandt, die sich bereits in einer Vielzahl klinischer Studien zum Schlaganfall bewährt hatten.

1. NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

Diese Skala findet heute weit verbreitet Anwendung in klinischen Studien (Brott et al. 1989). Dabei wird das Ausmaß des neurologischen Defizits nach einem Schlaganfall erhoben. Bei Gesunden ergeben sich Werte von 0 und bei schweren neurologischen Ausfällen bis 40.

Bewusstseinslage, Sprache und Sprechen, Neglect, Gesichtsfeld, Blicklähmungen, motorische und sensorische Defizite sowie Ataxie werden durch die NIHSS beurteilt. Die Möglichkeit, infratentoriell gelegene Defizite (z. B. Ataxie, Dysarthrie) zu bewerten, stellt einen Vorteil gegenüber anderer Skalen dar.

2. SSS = Scandinavian Stroke Scale

1992 wurde diese Skala von Boysen et al. publiziert und bereits in mehreren Studien zur Bewertung des neurologischen Defizits benutzt. Bei der Untersuchung werden Bewusstsein, Muskelfunktion, Hirnnervenstatus, Sensibilität und Sprache beurteilt. Der Schweregrad des neurologischen Defizits wird durch die erhobenen Parameter wiedergespiegelt. Eine Punktzahl von 46 entspricht dem Maximum und stellt eine normale Funktion dar.

3. Barthel-Index

Mahoney und Barthel konzipierten 1965 diese Skala. Sie beinhaltet zehn Punkte mit einem Wertebereich von 0 – 100. Bewertet werden dabei Aktivitäten und Funktionen des täglichen Lebens (z. B. Essen, An-

kleiden, Waschen, Gehen und Kontinenz). 100 Punkte stellen eine funktionelle Unabhängigkeit dar, sind allerdings nicht zwingend eine Normalität.

4. MRS = Modified Ranking Scale

Entwickelt wurde diese Skala 1957 von Ranking. Dabei wird besonders auf die Unabhängigkeit des Patienten Wert gelegt. Das Ausüben spezieller Fähigkeiten ist von untergeordneter Bedeutung. Da der Patient evtl. bereits vor dem neurologischen Ereignis z. B. durch eine Arthrose oder Claudicatio intermittens in seiner Unabhängigkeit eingeschränkt sein kann, ist diese Beurteilung besonders wichtig, denn es werden frühere körperliche Einschränkungen einbezogen. Sowohl die psychische als auch die physische Adaptation an das neurologische Defizit werden hierbei bewertet. Die Grade 0 – 5 charakterisieren die Beeinträchtigung.

2.5 Das kraniale Computertomogramm (cCT)

Nach der stationären Aufnahme wurde unmittelbar ein natives Routine-cCt angefertigt. Zunächst wurde eine cerebrale Blutung ausgeschlossen. Später wurden die Bilder durch zwei voneinander unabhängige Untersucher ausgewertet. Kenntnisse über die klinischen Daten hatten sie nicht. Die Auswertung erfolgte hinsichtlich des Auftretens von Infarktfrühzeichen (z. B. hyperdenses Mediazeichen, Mittellinienverlagerung, Sulciverstreichung). Bei Diskrepanz in der Beurteilung wurden die klinischen Daten hinzugezogen, gemeinsam diskutiert und anschließend ein endgültiger Befund festgelegt.

2.6 MRT-Untersuchung

Während des stationären Aufenthalts (möglichst am Tag fünf) erfolgte eine MRT-Untersuchung bei 1,5 Tesla Magnetfeldstärke an einem Gyroscan ACS-NT Powertrak 1000 der Firma Siemens unter Verwendung einer zirkulär polarisierenden Kopfspule. Eine ausreichende Fixierung des Kopfes wurde durch ein Schaumstoffpolster und unterstützende Lagerung des Halses erreicht.

Dabei wurden verschiedene Bilder erstellt:

- Eine T1- sowie eine T2-gewichtete transversale Sequenz, um das Ischämieareal zu lokalisieren und den Erstbefund zu erheben.
- Eine T2-gewichtete transversale FLAIR-Sequenz und eine transversale Diffusionsbildgebung, um frische Ischämiezonen von älteren Läsionen abzugrenzen.
- Eine T2-gewichtete transversale TSE-Sequenz, um das Infarktvolumen zu bestimmen.

2.6.1 Infarktvolumetrie

Die Bestimmung erfolgte computergestützt mit Hilfe der Software der Easy Vision Workstation (Philipps, Hamburg). Zuvor wurden die Untersuchungen analysiert und mit dem cCT-Bild verglichen. Anschließend verglichen zwei Untersucher ihre Ergebnisse und definierten, wie sich der Infarkt in den einzelnen Sequenzen und Schichten manifestierte. In jeder Schicht wurde dabei die Fläche des Infarkts berechnet und dann mit der Schichtdicke multipliziert. Durch Addition der Einzelvolumina konnte das Gesamtvolumen in ml berechnet werden.

Zu Beginn wurde eine Schicht ausgesucht, in der sich der Infarkt gut darstellen und abgrenzen ließ. Der Intensitätsbereich, der dem Infarktgebiet entsprach, wurde farblich sichtbar gemacht und damit das Infarktareal segmentiert. Darin wurde eine Markierung mittig platziert. Durch das Computerprogramm wurden alle angrenzenden Bildpunkte, deren Intensität im festgelegten Intensitätsbereich lag, markiert. Dieses Procedere wurde auf allen Schichten wiederholt, wobei Intensitätsbereich und Markierung in jede Schicht übernommen wurden. Die Läsion musste durch manuell gelegte Linien abgegrenzt werden, falls sie an andere Bereiche gleicher Intensität angrenzte. Danach errechnete das Programm das Volumen und machte eine räumliche Darstellung möglich.

2.7 Methode der Messung von NSE- und Protein S-100B-Serumkonzentrationen

Es existieren verschiedene Messmethoden zur Bestimmung der NSE in Körperflüssigkeiten. Sowohl radioimmunologische als auch enzymimmunologische oder Biolumineszenztests werden beschrieben, mit denen entweder das Enzymprotein oder die Enzymaktivität erfasst wird.

Hämolytische Proben sollten wegen der Freisetzung von NSE (etwa zehn Prozent der Konzentration im Hirngewebe entsprechend) und $\alpha\gamma$ -Enolase aus den Erythrozyten nicht verwendet werden. Die Blutproben wurden zentrifugiert und das gewonnene Serum abpipettiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Zeitraum des Abserens, d. h. das Intervall zwischen Blutentnahme und Zentrifugation im Idealfall 60 Minuten nicht überschreiten sollte. Der Grund dafür besteht in der Freisetzung von NSE und $\alpha\gamma$ -Enolase aus Thrombozyten. Die Verwendung von Serum gegenüber Heparin-Plasma wird heute von nahezu allen Autoren befürwortet. In lipämisch und ikterisch veränderten Seren soll die Bestimmung nicht beeinflusst sein.

Die NSE-Serumkonzentrationen wurden mit Hilfe eines kommerziellen ELISA-kits bestimmt. Dabei wurde ein mit monoklonalen Antikörpern gegen NSE besetzter Träger zusammen mit der Serumprobe und einem enzymmarkierten monoklonalen Antikörper gegen NSE inkubiert. Die dabei neu an den Träger gebundenen NSE-Proteine sind ihrerseits mit dem enzymmarkierten NSE-Antikörper besetzt und können über die Enzymaktivität quantitativ bestimmt werden.

Die S-100B-Konzentrationsbestimmung erfolgte mit dem Testkit „LIASON Sangtec 100“. Es handelt sich dabei um einen in-vitro-Test zur quantitativen luminometrischen Bestimmung des S-100B im Humanserum und -liquor. Es ist ein zweischichtiger immunluminometrischer Assay (Sandwichtest) und wird auf dem vollautomatischen LIASON Analyser durchgeführt. Entsprechend den Gebrauchsinformationen des Herstellers erfolgten die Vorbereitungen.

Mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Magnetpartikel binden durch Immobilisation das während der ersten Inkubation im Serum enthaltene S-100B. Im Waschzyklus wird ungebundenes Material entfernt. Ein Isoluminol-markierter Anti-S-100-Tracer reagiert mit dem bereits gebundenen Material in der zweiten Inkubation. Im zweiten Waschzyklus wird der Tracerüberschuss entfernt. Ein messbares Lichtsignal wird durch eine induzierte Chemilumineszenzreaktion erzeugt. Dabei ist das in RLUs (relative light units) gemessene Lichtsignal direkt proportional zur S-100B-Menge im Serum. Die Konzentration des Proteins in der Probe kann dann über die Erstellung einer Standardkurve und die Verwendung von S-100B-Standardkonzentrationen in Höhe von 0; 0,1; 0,4; 2; 8 und 20 µg/l bestimmt werden.

In jeder Probe berechnet der LIASON Analyser die S-100B-Konzentration. Alle Messungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt und aus dem Mittelwert das Endergebnis in µg/l berechnet. Der Messbereich liegt zwischen 0,02 und 30 µg/l. Die untere Nachweisgrenze ist definiert als die niedrigste S-100B-Konzentration,

die sich statistisch signifikant von Null unterscheidet und liegt bei 0,02 µg/l. Konzentrationen unter 0,02 µg/l werden somit als nicht nachweisbar gewertet. Die Dauer der gesamten Messung beträgt ungefähr 20 Minuten.

2.8 Dokumentation

Die erhobenen klinischen und laborchemischen Daten von 84 Patienten wurden mit dem Datenbankprogramm File Maker Pro (Version 3.0 Dv3 6/5/96, FileMaker Inc., USA) erfasst. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms WinStat 3.1 vorgenommen. Zur Erstellung der Graphen wurden die Software von Sigma plot und Microsoft Exel benutzt.

Mit Hilfe des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten wurden Korrelationen ermittelt. Dieses statistische Testverfahren hat den Vorteil, dass keine Normalverteilung der Variablen gefordert wird und daher beinahe jede Form von Ordinaldaten bearbeitet werden kann.

Zur Beschreibung des Signifikanzniveaus wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit p verwendet ($p < 0,05$ signifikant).

Zum Gruppenvergleich wurden der nicht parametrische Test nach Mann und Whitney und der parametrische Wilcoxon-Test benutzt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientencharakteristik

Das analysierte Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 84 Patienten mit den klinischen Zeichen eines akuten Schlaganfalls zusammen. Alle Patienten (n = 84) wurden entsprechend des Studienprotokolls innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Symptombeginn in die Studie aufgenommen.

Von 62 Patienten completed stroke (CS) n = 50, transitorisch ischämische Attacke (TIA) n = 12 konnten bereits binnen sechs Stunden S-100B-Werte ermittelt werden.

Vom ersten postischämischen Tag lagen 82 (CS n = 65, TIA n = 17) und vom zweiten 84 (CS n = 66, TIA n = 18) Proben vor. Nach drei Tagen war bereits ein Patient verstorben, so dass hier 83 (CS n = 65, TIA n = 18) Patienten analysiert wurden.

Am fünften Tag waren zwei weitere Patienten verstorben, so dass 80 (CS n = 62, TIA n = 18) in die Statistik eingingen. Insgesamt verstarben 11 (CS) Patienten vor Abschluss der Untersuchungen. 16 (CS n = 12, TIA n = 4) entschieden sich nach Ablauf der stationären Behandlung aus gesundheitlichen oder persönlichen Gründen gegen eine weitere Studienteilnahme, so dass keine Nachuntersuchung nach drei Monaten erfolgen konnte. Zwei Patienten (CS) wurden in eine weit entfernte Therapieeinrichtung verlegt und aufgrund der räumlichen Distanz wurde auf eine abschließende Untersuchung verzichtet. Somit konnten nach drei Monaten noch 53 Patienten (CS n = 39, TIA n = 14) beurteilt werden.

In der folgenden Analyse der Ergebnisse wird eine Unterteilung der Studienteilnehmer in CS und TIA vorgenommen. Weiterhin erfolgt eine Aufteilung in Subgruppen anhand klinischer und laborchemischer Merkmale.

3.2 Analyse der Daten von Patienten mit manifestem Hirninfarkt (completed stroke)

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Gesamtgruppe befinden sich 45 männliche und 39 weibliche Patienten (Tabelle 1). Das mediane Alter beträgt bei den Männern 66,8 (Spannweite von 37 bis 89 Jahren) und bei den Frauen 68,7 Jahre (Spannweite von 43 bis 86 Jahren). Die Unterteilung nach Geschlecht und Alter ist in Tabelle 2 aufgeführt. Es ergibt sich für beide Subgruppen ein vergleichbares Geschlechterverhältnis von männlich zu weiblich von ungefähr 1 : 1.

	männlich	weiblich
Anzahl	45	39
Durchschnittsalter	66,8	68,7
Spannweite	37 - 89	43 - 86

Tabelle 1: Verteilung von Alter und Geschlecht

Einen *completed stroke* erlitten 66 Patienten (35 Männer und 31 Frauen). Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 69 Jahre und das der Männer 67,3 Jahre. Der Mittelwert lag insgesamt bei 68 Jahren.

	TIA	Stroke	Gesamt
Patientenzahl	18	66	84
männlich	10	35	45
weiblich	8	31	39
Durchschnittsalter	66,2	68	67,7
Spannweite	49 - 86	37 - 89	37 - 89

Tabelle 2: Verteilung in Abhängigkeit der Diagnose

3.2.2 Pathogenese

Bei insgesamt 21 Patienten mit einem completed stroke wurde eine kardiale Embolie als Ursache der erhobenen Symptomatik zugrunde gelegt. 27 Ereignisse waren pathogenetisch ungeklärt und 12 arteriothrombotischer Genese. Als andere Ursachen (6 Patienten) sind beispielsweise Mikroangiopathien zu nennen.

	Kardial-embolisch	unbekannt	andere	arteriothrombotisch
Stroke	21	27	6	12
Gesamt	22	37	7	18

Tabelle 3: Pathogenese

3.2.3 Manifestationsorte

Bei den hier analysierten Patienten wurden die durchgeführten cCT- und MRT-Untersuchungen der Auswertung zugrunde gelegt. Es zeigten sich unterschiedliche Manifestationen der betroffenen Arterien.

Es wurden 66 Patienten untersucht. Es konnte bei 50 Patienten ein Infarkt volumen ermittelt werden. 14 Patienten erhielten kein cMRT, weil sich Kontraindikationen und logistische Probleme zeigten oder die Patienten vorzeitig verstarben. Bei zwei Patienten wurden im cMRT multiple vaskuläre Läsionen diagnostiziert, so dass eine Messung des Volumens nicht möglich war.

Am häufigsten war das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media mit 68 % (n = 45) betroffen. Eine Unterbrechung im Stromgebiet der Arteria basilaris fand sich bei 18 % (n = 12) der Patienten.

Dieses Verteilungsmuster ist für beide Gruppen annähernd identisch. Die weiteren Manifestationsorte sind in Tabelle 4 aufgeführt und zeigen insgesamt eine untergeordnete Bedeutung.

Infarktareal	Gesamt	Prozent	Stroke	Prozent
ACM	58	69	45	68
Basilaris	16	19	12	18
ACP Basilaris	1	1,2	1	1,5
ACM Basilaris	1	1,2	1	1,5
ACM ACP	1	1,2	1	1,5
ACP	1	1,2	1	1,5
ACM ACP	2	2,4	2	3
ACA	2	2,4	1	1,5
ACM ACA	1	1,2	1	1,5
Basilaris ACM	1	1,2	1	1,5

Tabelle 4: Infarktareal

3.2.4 Risikofaktoren

Betrachtet man die Risikofaktoren der Patienten, so ergibt sich folgende Verteilung:

	Stroke	Prozent	Gesamt	Prozent
Art. Hypertonus	58	87,9	72	85,7
Diabetes mellitus	26	39,4	32	38,1
Hypercholesterinämie	23	34,8	30	35,7
Frühere Ischämie	22	33,3	25	29,8
Nikotinabusus	15	22,7	19	22,6
KHK	37	56,1	41	48,8
Adipositas	13	19,7	19	22,6

Tabelle 5. Risikofaktoren

Als maßgeblicher Risikofaktor wurde der arterielle Hypertonus mit 85,9 % (n = 58) identifiziert, gefolgt von 56,1 % der Patienten (n = 37) mit einer koronaren Herzkrankheit und Diabetes mellitus 39,4 % (n = 26). Dabei zeigt sich allerdings eine unterschiedliche Verteilung innerhalb beider Gruppen.

3.2.5 Kinetik der S-100B-Serumkonzentrationen

Bei allen Patienten konnten S-100B-Werte gemessen werden. Die Blutentnahme zur Proteinbestimmung wurde jedoch in 16 Fällen innerhalb der ersten sechs Stunden nicht durchgeführt.

Erhöhte S-100B-Konzentrationen ($> 0,12 \mu\text{g/l}$) wurden bei 27 von 50 Patienten innerhalb von sechs Stunden nach dem Infarkt ereignis bestimmt. Das Maximum betrug $1,52 \mu\text{g/l}$. Nach 12 Stunden konnten bei 39 von 66 Patienten erhöhte Werte mit einem Maximalwert von $2,37 \mu\text{g/l}$ beobachtet werden.

50 von 65 Patienten wiesen erhöhte S-100B-Werte nach 24 Stunden auf. Überwiegend wurden hohe ($> 0,12 \mu\text{g/l}$) und sehr hohe Werte ($> 1,2 \mu\text{g/l}$) nach zwei (51 von 66 Patienten) und drei Tagen (48 von 65 Patienten) bestimmt. Noch 40 von 62 Patienten zeigten am fünften Tag und 17 von 39 Patienten nach drei Monaten erhöhte Werte.

Der Mittelwert der S-100B-Serumkonzentration lag bei $0,215 \mu\text{g/l}$ (SD: $0,312 \mu\text{g/l}$) nach 6 Stunden und $0,599 \mu\text{g/l}$ (SD: $1,09 \mu\text{g/l}$) nach 24 Stunden. Das Maximum der Mittelwerte von $0,966 \mu\text{g/l}$ (SD: $1,89$) war am zweiten Tag erreicht. Nach drei Monaten sank der Mittelwert des S-100B-Proteins auf $0,317 \mu\text{g/l}$ (SD: $1,23 \mu\text{g/l}$) ab.

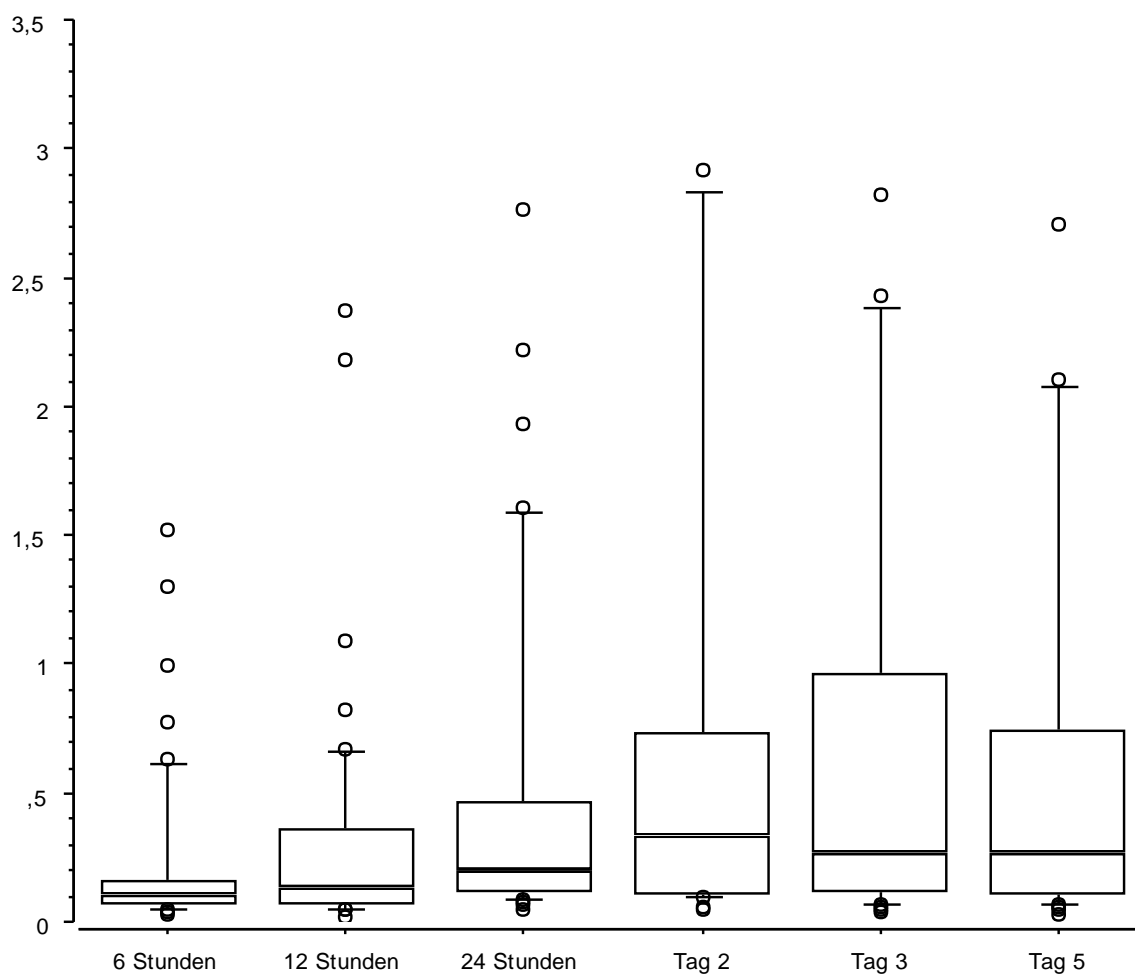


Abb. 1: Boxplot der S-100B-Serumkonzentrationen bei Patienten mit manifestem Schlaganfall über eine Zeitspanne von fünf Tagen.

Nach 6 Stunden gingen 50 Patienten,
nach 12 Stunden 66 Patienten,
nach 24 Stunden 65 Patienten sowie
nach 2 Tagen 66 Patienten in die Analyse ein.

Bedingt durch Todesfälle waren nach drei Tagen nur noch 65 Patienten und nach fünf Tagen 62 Patienten analysiert worden. Nach drei Monaten betrug die Patientenzahl 39. Dargestellt sind das 10er, 25er, 50er, 75er und 90iger Perzentil sowie außerhalb dieser Bereiche liegende Werte.

3.2.6 Korrelation zwischen der S-100B-Konzentration und dem Infarkt volumen

Insgesamt wurde bei 50 Patienten ein Infarktvolumen ermittelt:

5 Patienten hatten Infarktvolumina unter 5 ml,
9 Patienten zwischen 5 und 20 ml,
12 Patienten zwischen 20 und 100 ml und
4 Patienten über 100 ml.

Das Minimum betrug 0,19 ml und das Maximum 335 ml. Der Mittelwert lag bei 38,58 ml (SD: 75,06). Bei der Analyse der Patienten mit manifestem Schlaganfall ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation des Infarktvolumens und der S-100B-Serumkonzentration nach 24 Stunden ($r = 0,337$; $p = 0,019$), zwei Stunden ($r = 0,489$; $p = 0,0009$), drei Stunden ($r = 0,468$; $p = 0,0015$) und fünf Tagen ($r = 0,522$; $p = 0,0004$).

3.2.7 S-100B und neurologische Defizite

Es wurden vier neurologische Skalen für die qualitative Befunderhebung angewandt.

3.2.7.1 National Institute of Health Stroke Scale

a) Basisstatistik

Bei der Aufnahme betrug der Mittelwert der NIHSS 16,92 Punkte (SD: 13,16) mit einem Minimum von einem und Maximum von 40 Punkten, nach fünf Tagen 13,5 Punkte (SD: 14,34) mit einer Spannweite von 0 – 40 und nach drei Monaten 7,07 (SD: 3,9) Punkte mit einer Spannweite von 0 – 35.

b) Korrelation mit S-100B-Konzentration

Statistisch signifikante Korrelationen fanden sich zwischen der NIHSS vom Aufnahmetag und der S-100B-Konzentration nach 6 h ($r = 0,38$; $p = 0,0027$), nach 24 Stunden ($r = 0,341$; $p = 0,0081$), nach zwei Tagen ($r = 0,467$; $p = 0,0003$), nach drei Tagen ($r = 0,362$; $p = 0,0048$) und nach fünf Tagen ($r = 0,27$; $p = 0,031$). Weiterhin korrelierte die NIHSS zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant mit dem Infarktvolumen.

3.2.7.2 Scandinavian Stroke Scale

a) Basisstatistik

Die Klassifizierung erfolgte sechs bis zwölf Stunden nach dem Infarkt-ereignis. Demnach hatten 20 Patienten einen schweren Schlaganfall erlitten ($SSS < 20$ Punkte), 30 einen mäßigen ($SSS: 20 - 40$ Punkte) und 16 hatten nur leichte Ausfälle ($SSS > 41$ Punkte). Bei der Aufnahme betrug der Mittelwert 27,04 Punkte (SD: 13,58), mit einem Minimum von 0 und Maximum von 45 Punkten. Nach fünf Tagen betrug der SSS-Wert 30,68 Punkte (SD: 14,92), die Spannweite war 0 – 46. Nach drei Monaten lag der Durchschnittswert bei 37,09 Punkten (SD: 11,05) mit einer Spannweite von 10 – 47.

b) Korrelation mit S-100B-Konzentration

Statistisch signifikante Korrelationen fanden sich zwischen der SSS vom Aufnahmetag und dem S-100B-Wert

- nach sechs Stunden ($r = -0,317$; $p = 0,012$)
- nach 24 Stunden ($r = -0,378$; $p = 0,0036$)
- nach zwei Tagen ($r = -0,460$; $p = 0,0003$)
- nach drei Tagen ($r = -0,362$; $p = 0,0048$)

Weiterhin korrelierte die SSS am Aufnahmetag mit dem Infarktvolumen ($r = -0,522$; $p = 0,00004$) und nach fünf Tagen ($r = -0,488$; $p = 0,00024$), jedoch nicht statistisch signifikant nach drei Monaten. Korrelationen von der SSS vom fünften Tag sowie nach drei Monaten und dem S-100B-Wert waren nicht signifikant.

3.2.7.3 Modified Ranking Scale

a) Basisstatistik

Der Grad der Beeinträchtigung, ermittelt anhand der MRS, betrug am fünften Tag bei 13 Patienten 0/1 Punkte (keine funktionellen Defizite) und bei 13 Patienten 2/3 Punkte (mäßige funktionelle Beeinträchtigung). 34 Patienten hatten 4/5 Punkte (schwere funktionelle Beeinträchtigung). Der Mittelwert lag an diesem Tag bei 3,33 Punkten (SD: 1,66). Bei der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten war eine Verbesserung der physischen Situation zu verzeichnen (Mittelwert 2,11 Punkte (SD: 1,67)).

Bei den 43 Patienten, bei denen eine Nachuntersuchung möglich war, konnten entweder keine ($n = 7$) oder leichte ($n = 15$) funktionellen Defizite mehr beobachtet werden. 15 Patienten zeigten schwere Beeinträchtigungen. Die Grade 2 und 3 waren insgesamt sechsmal vertreten.

b) Korrelation mit S-100B-Konzentrationen

Es fanden sich lediglich statistisch signifikante Korrelationen zwischen der MRS am fünften Tag und dem S-100B-Wert nach zwei Tagen ($r = 0,3622$; $p = 0,0072$). Außerdem ergaben sich Korrelationen der MRS nach drei Monaten und dem S-100B nach 24 Stunden ($r = 0,459$; $p = 0,0079$), nach zwei Tagen ($r = 0,445$; $p = 0,009$), nach drei Tagen ($r = 0,441$; $p = 0,0106$) und nach fünf Tagen ($r = 0,5188$; $p = 0,0032$).

3.2.7.4 Barthel-Index

a) Basisstatistik

Bei der Analyse der Punktwerte des Barthel-Index wurden am fünften Tag 60 und nach drei Monaten 43 Patienten beurteilt. Der Mittelwert am fünften Tag betrug 44,6 Punkte (SD: 38,36) bei einer Spannweite von 0 – 100 Punkten. Nach drei Monaten steigerte sich der mittlere Punktwert auf 71,86 (SD: 36,18), das Minimum lag hier bei 0 Punkten, 55,8 % der Patienten erreichte die volle Punktzahl.

b) Korrelation mit S-100B-Konzentration

Statistisch signifikante Korrelationen fanden sich zwischen dem Barthel-Index vom Tag fünf und dem S-100B nach zwei Tagen ($r = -0,454$; $p = 0,00086$), nach drei Tagen ($r = -0,328$; $p = 0,013$) und nach fünf Tagen ($r = -0,349$; $p = 0,009$).

3.2.8 Kinetik der NSE-Serumkonzentration

Alle Patienten zeigten messbare NSE-Werte. Die Blutentnahme zur Proteinbestimmung wurde jedoch in 16 Fällen innerhalb der ersten sechs Stunden nicht durchgeführt.

Erhöhte NSE-Konzentrationen ($> 12\mu\text{g/l}$) wurden bei 8 von 50 Patienten innerhalb von sechs Stunden nach dem Infarkt ereignis beobachtet. Das Maximum betrug $27,28\ \mu\text{g/l}$. Nach 12 Stunden zeigten 5 von 66 Patienten erhöhte Werte, mit einem Maximalwert von $29,28\ \mu\text{g/l}$.

10 von 65 Patienten wiesen erhöhte NSE-Werte nach 24 Stunden auf (Maximum $26,06\ \mu\text{g/l}$). Überwiegend wurden hohe Werte nach zwei (11 von 66 Patienten) und drei Tagen (11 von 65 Patienten) bestimmt.

Noch 14 von 62 Patienten zeigten am fünften Tag und einer von 39 Patienten nach drei Monaten erhöhte Werte.

Der Mittelwert der NSE-Serumkonzentration lag bei 9,720 $\mu\text{g/l}$ (SD: 4,447 $\mu\text{g/l}$) nach sechs Stunden und 9,630 $\mu\text{g/l}$ (SD: 4,216 $\mu\text{g/l}$) nach 24 Stunden. Das Maximum der Mittelwerte von 12,65 $\mu\text{g/l}$ (SD: 15,865 $\mu\text{g/l}$) war am fünften Tag erreicht. Nach drei Monaten sank der Mittelwert des NSE-Proteins auf 8,363 $\mu\text{g/l}$ (SD: 1,928 $\mu\text{g/l}$) ab.

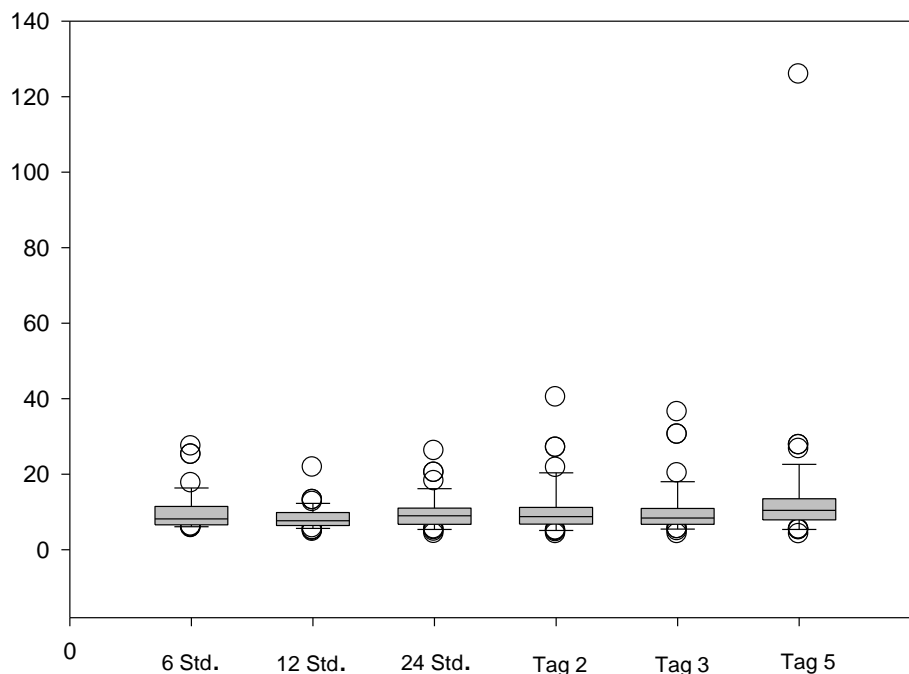


Abb. 2: Boxplot der NSE-Serumkonzentration bei Patienten mit manifestem Schlaganfall über eine Zeitspanne von fünf Tagen.

Es gingen nach sechs Stunden 50 Patienten sowie nach zwölf Stunden und zwei Tagen jeweils 66 Patienten in die Analyse ein. An den Zeitpunkten 24 Stunden und drei Tagen wurden jeweils 65 Patienten untersucht. Es wurden nach fünf Tagen noch 62 Patienten analysiert. Darge-

stellt sind das 10er, 25er, 50er, 75er und 90er Perzentil sowie außerhalb dieser Bereiche liegende Werte.

3.2.9 Korrelation zwischen der NSE-Serumkonzentration und dem Infarktvolumen

Insgesamt wurde bei 50 Patienten ein Infarktvolumen ermittelt. 25 Patienten hatten Infarktvolumina unter 5 ml, neun zwischen 5 und 20 ml, zwölf zwischen 20 und 100 ml und vier über 100 ml. Das Minimum betrug 0,19 ml und das Maximum 335 ml. Der Mittelwert lag bei 38,58 ml (SD: 75,06). Statistisch signifikante Korrelationen fanden sich zwischen der NSE-Konzentration vom Tag drei ($r = 0,376$; $p = 0,009$) und Tag fünf ($r = 0,326$; $p = 0,024$). Alle übrigen Korrelationen des Infarktvolumens mit der NSE-Konzentration waren nicht signifikant.

3.2.10 NSE und neurologische Defizite

3.2.10.1 National Institute of Health Stroke Scale

Statistisch signifikante Korrelationen fanden sich zwischen der NIHSS vom Aufnahmetag und der NSE-Konzentration nach sechs Stunden ($r = 0,242$, $p = 0,045$), nach drei Tagen ($r = 0,338$; $p = 0,0086$) und nach fünf Tagen ($r = 0,393$; $p = 0,0031$). Des Weiteren waren statistisch signifikante Korrelationen zwischen der NIHSS vom Tag fünf ($r = 0,359$; $p = 0,0088$) sowie nach drei Monaten ($r = 0,478$; $p = 0,0037$) und der NSE-Konzentration jeweils nach sechs Stunden zu verzeichnen. Alle übrigen Korrelationen waren nicht statistisch signifikant.

3.2.10.2 Scandinavian Stroke Scale

Es wurden statistisch signifikante Korrelationen zwischen der SSS vom Aufnahmetag und der NSE-Konzentration nach sechs Stunden ($r = -0,242$; $p = 0,044$), nach zwei Tagen ($r = -0,252$; $p = 0,038$), nach drei Tagen ($r = -0,332$; $p = 0,0090$) und nach fünf Tagen gemessen. Weiterhin korrelierte die SSS nach drei Monaten mit der NSE-Konzentration nach 12 Stunden ($r = 0,448$; $p = 0,0072$) und nach zwei Tagen ($r = 0,418$; $p = 0,011$). Zu den anderen Zeitpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.

3.2.10.3 Modified Ranking Scale

Zwischen der MRS nach fünf Tagen und der NSE-Konzentration

nach sechs Stunden ($r = 0,4548$; $p = 0,00084$) und nach zwölf Stunden ($r = -0,3004$; $p = 0,022$)

ergaben sich statistisch signifikante Korrelationen. Außerdem korrelierte die MRS nach drei Monaten statistisch signifikant mit der NSE-Konzentration nach fünf Tagen ($r = 0,3604$; $p = 0,0323$). Zu den anderen Zeitpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.

3.2.10.4 Barthel-Index

Statistisch signifikante Korrelationen fanden sich zwischen dem Barthel-Index vom Tag fünf und der NSE-Konzentration nach sechs Stunden ($r = -0,3567$; $p = 0,008$). Zu den anderen Zeitpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.

3.3 Analyse der Daten von Patienten mit einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA)

3.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei 18 Patienten (10 Männer und 8 Frauen) wurde eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) diagnostiziert, d. h. ihr neurologisches Defizit war nach spätestens 24 Stunden nicht mehr nachweisbar. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 65,3 Jahren und das der Frauen bei 67,4 Jahren. Der Mittelwert lag insgesamt bei 66,2 Jahren (SD: 10,12).

3.3.2 Pathogenese

Die Ursachen für eine TIA konnten weitestgehend nicht eindeutig geklärt werden (n = 10). Bei einem Patientin ist ein kardial-embolisches Geschehen ursächlich. Bei sechs Patienten war eine arteriothrombotische Grundlage identifiziert worden.

	Kardial-embolisch	unbekannt	andere	arteriothrombotisch
TIA	1	10	1	6
Gesamt	22	37	7	18

Tabelle 6: Pathogenese der TIA

3.3.3 Betroffene Stromgebiete bei TIAs

Durch die klinisch-neurologische Untersuchung wurden die Stromgebiete der TIAs verteilt. Es wurden 18 Patienten untersucht. Bei 13 Patienten hatten wir den Verdacht auf eine Ischämie im Stromgebiet der Arteria cerebri media. Lediglich einmal wurde der Verdacht auf eine Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior erhoben. Vier TIAs wurden dem vertebrovasculären Stromgebiet zugeordnet.

Die klinische Lokalisation der TIAs im Mediastromgebiet konnte nach Durchführung des cMRT in sechs von 13 Fällen bestätigt werden, da sich im cMRT ein Infarkt trotz einer kompletten Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 24 Stunden darstellen ließ. Drei Aufnahmen zeigten multiple vaskuläre Läsionen und die restlichen vier waren unauffällig. Die 4 TIAs im vertebrovasculären Stromgebiet konnten in zwei Fällen nachgewiesen werden, da sich je ein kleiner Ponsinfarkt abgrenzte.

Infarktareal	Gesamt	TIA
ACM	58	13
Basilaris	16	4
ACP Basilaris	1	0
ACM Basilaris	1	0
ACM ACP	1	0
ACP	1	0
ACM ACP	2	0
ACA	2	1
ACM ACA	1	0
Basilaris ACM	1	0

Tabelle 7: Infarktareal

3.3.4 Risikofaktoren

Der arterielle Hypertonus ist auch in der Gruppe der TIAs mit 77,8 % der Hauptrisikofaktor (n = 14) für eine Ischämie, gefolgt von der Hypercholesterinämie mit 38,9 % (n = 79) und dem Diabetes mellitus mit 33,3% (n = 6). Bei dieser Verteilung ist natürlich das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Risikofaktoren zu berücksichtigen.

	TIA	Prozent	Gesamt	Prozent
Art. Hypertonus	14	77,8	72	85,7
Diabetes mellitus	6	33,3	32	38,1
Hypercholesterinämie	7	38,9	30	35,7
Frühere Ischämie	3	16,6	25	29,8
Nikotinabusus	4	22,2	19	22,6
KHK	4	22,2	41	48,8
Adipositas	6	33,3	19	22,6

Tabelle 8: Risikofaktoren

3.3.5 S-100B-Konzentration im Verlauf

Bei neun Patienten konnte anhand der gemessenen S-100B-Werte eine erhöhte Konzentration über 0,12 µg/l gemessen werden. Das Maximum von 0,380 µg/l wurde am zweiten Tag erreicht. Der Mittelwert betrug 0,129 µg/l (SD: 0,083 µg/l).

Innerhalb von sechs Stunden nach dem Ereignis zeigten vier von zwölf Patienten eine Konzentrationserhöhung mit einem Maximalwert von 0,284 µg/l. Der Mittelwert lag bei 0,118 µg/l (SD: 0,0611 µg/l).

5 von 17 Patienten wiesen erhöhte S-100B-Werte nach 24 Stunden auf. Das Maximum betrug 0,304 µg/l bei einem Mittelwert von 0,104 µg/l (SD: 0,0611 µg/l).

Bei jeweils 8 von 18 Patienten wurden am Tag zwei und fünf erhöhte S-100B-Werte gemessen. Der Maximalwert lag am fünften Tag bei 0,352 µg/l (Mittelwert 0,140 µg/l; SD: 0,095 µg/l).

Noch vier von 18 Patienten zeigten am dritten Tag erhöhte Werte von maximal 0,228 µg/l (Mittelwert 0,1106 µg/l; SD: 0,051 µg/l).

Nach drei Monaten war nur noch bei einem von 18 Patienten ein erhöhter Wert von 0,218 µg/l zu beobachten. Bei elf Patienten konnte trotz TIA ein Infarktvolume bestimmt werden. Frühzeichen im cCT konnten bei keinem Patienten ermittelt werden.

Nach drei Monaten wurden 14 von 18 Patienten untersucht. Zwei Patienten zeigten noch leichte Ausfälle (NIHSS 4, SSS 42). Dabei wurde jedoch der Verdacht auf ein erneutes Infarktereignis bzw. das Vorliegen einer rheumatischen Grunderkrankung geäußert. Alle übrigen Patienten waren beschwerdefrei.

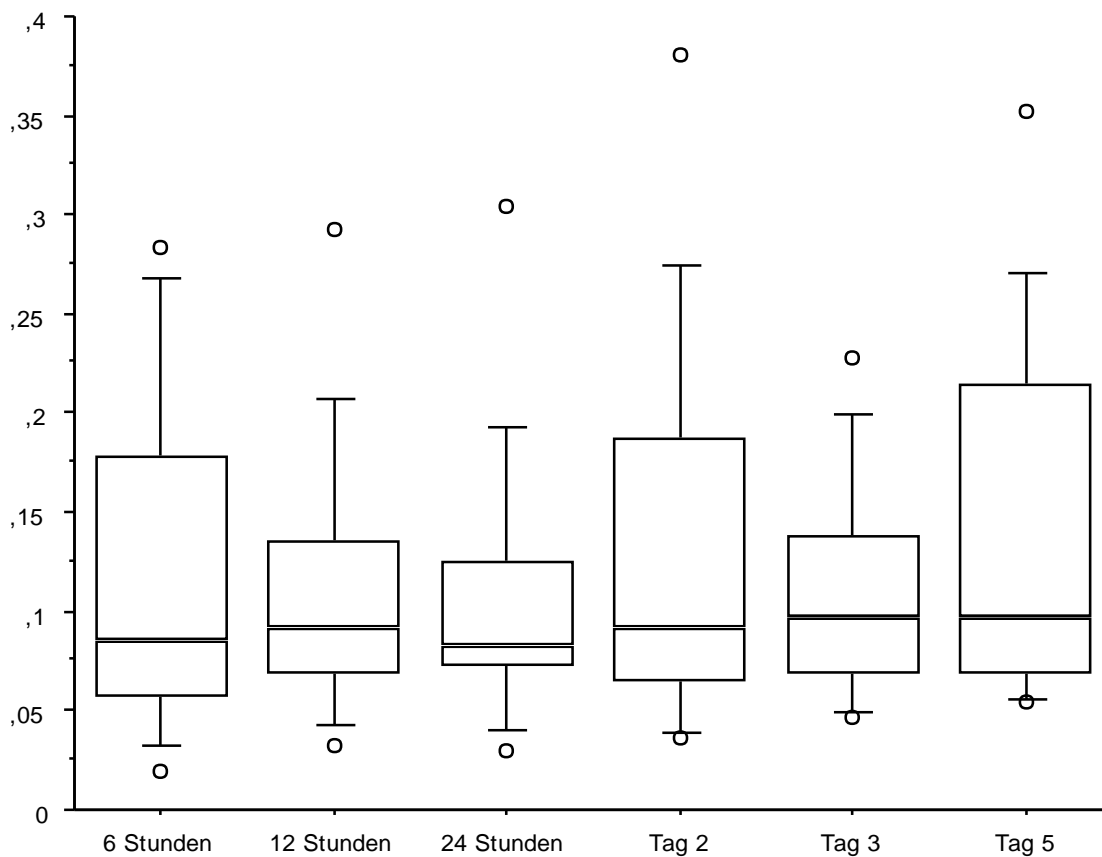


Abb. 3: Boxplot der S-100B-Serumkonzentration bei Patienten mit einer TIA über eine Zeitspanne von fünf Tagen.

Es gingen nach sechs Stunden zwölf Patienten in die Datenanalyse ein und jeweils 18 zu den Zeitpunkten zwölf Stunden, zwei Tage, drei Tage und fünf Tage.

Zum Zeitpunkt 24 Stunden wurden 17 Patienten untersucht. Dargestellt sind das 10er, 25er, 50er, 75er und 90er Perzentil sowie außerhalb dieser Bereiche liegende Werte.

3.3.6 NSE-Konzentration im Verlauf

Erhöhte NSE-Konzentrationen ($> 12 \mu\text{g/l}$) wurden bei zwei von zwölf Patienten innerhalb von sechs Stunden nach dem Ereignis beobachtet.

Das Maximum betrug 19,90 µg/l bei einem Mittelwert von 9,246 µg/l (SD: 4,75 µg/l).

Nach zwölf Stunden zeigten drei von 18 Patienten erhöhte NSE-Werte, mit einem Maximalwert von 22,55 µg/l und einem Mittelwert von 8,935 µg/l (SD: 4,44 µg/l). Lediglich einer von 17 Patienten wies nach 24 Stunden einen erhöhten NSE-Wert von 14,23 µg/l auf.

Nach zwei Tagen wurde das Maximum der NSE-Konzentrationen von 38,07 µg/l erreicht. Dabei lag der Mittelwert bei 10,8 µg/l (SD: 7,35 µg/l).

Auch nach drei Tagen war nur bei einem von 18 Patienten ein erhöhter NSE-Wert von 14,03 µg/l messbar.

Fünf Tage nach dem Ereignis war bei keinem Patienten eine Erhöhung der NSE-Serumkonzentration zu bestimmen.

Zwei von 14 Patienten erreichten nach drei Monaten erhöhte Werte der NSE-Konzentration mit einem Maximalwert von 17,69 µg/l bei einem Mittelwert von 9,316 µg/l (SD: 3,65 µg/l).

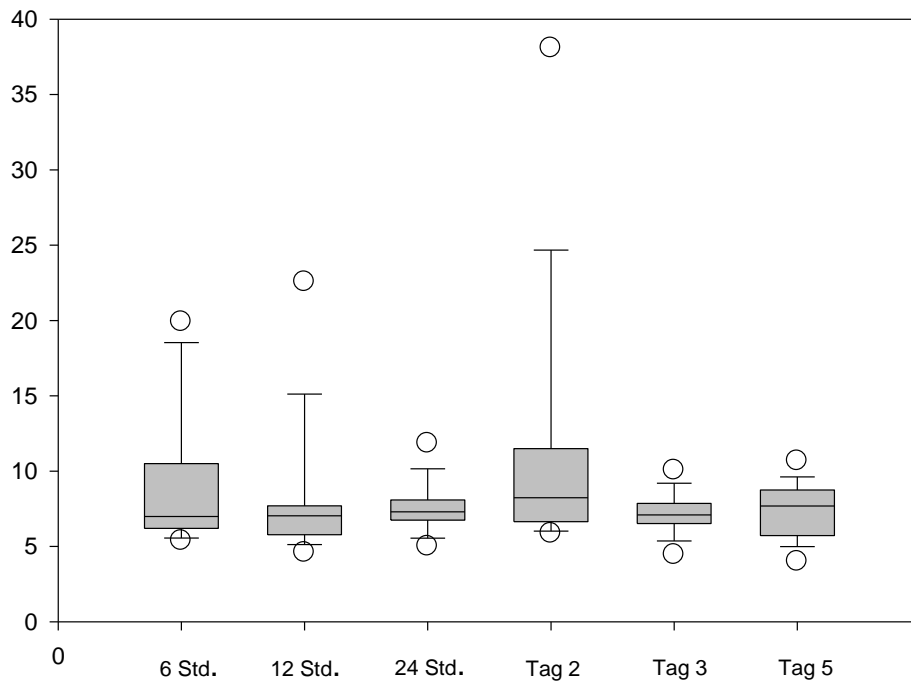


Abb. 4: Boxplot der NSE-Serumkonzentration bei Patienten mit einer TIA über eine Zeitspanne von fünf Tagen.

Es gingen nach sechs Stunden zwölf Patienten in die Datenanalyse ein und jeweils 18 an den Zeitpunkten zwölf Stunden, zwei Tage, drei Tage und fünf Tage. Zum Zeitpunkt 24 Stunden wurden 17 Patienten untersucht. Dargestellt sind das 10er, 25er, 50er, 75er und 90er Perzentil sowie außerhalb dieser Bereiche liegende Werte.

4. DISKUSSION

4.1 Allgemeine Diskussion

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt, der zu starken Behinderungen, kognitiven Funktionseinschränkungen und häufig auch zum Tode führt (Dobkin 2005, Brott und Bogousslavsky 2000). In der deutschen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes nimmt er hinter anderen Herzkreislauferkrankungen und Krebserkrankungen, zusammen mit anderen akuten zerebrovaskulären Ereignissen, mit 11,4 % den dritten Platz ein (Statistisches Bundesamt 2001).

Die häufigsten Ursachen eines Schlaganfalls sind fokale zerebrale Ischämien (etwa 80 %), gefolgt von intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutungen (Brott und Bogousslavsky 2000).

Als Ursache dauerhafter Behinderungen steht der Schlaganfall aufgrund einer Morbiditätsrate von 80 – 90 % sogar an erster Stelle, wodurch seine hohe sozioökonomische Bedeutung unterstrichen wird. Mit einer Inzidenz von 4/100.000 in der jüngsten Altersgruppe (25 – 34 Jahre) und von 2.117/100.000 in der Altersgruppe der über 84-jährigen muss man in Deutschland insgesamt mit etwa 150.000 Neuerkrankungen an Schlaganfällen pro Jahr rechnen (Berger et al. 1998, Eisenblätter et al. 1995, Kolominsky-Rabas et al. 1998). Dadurch entstehen für die Gesellschaft enorme Kosten, die beispielsweise für Nordamerika auf durchschnittlich \$103.576 pro Schlaganfall geschätzt wurden (Taylor et al. 1996).

Ein Schlaganfall tritt in der Regel bei Patienten mit einem oder mehreren vaskulären Risikofaktoren auf, von denen die wichtigsten die arterielle Hypertonie, Herzerkrankungen, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Karotisstenosen, Nikotinabusus und Hyperlipidämie sind (Weih et al. 2004). Durch entsprechende präventive Maßnahmen beobachtete

man in den letzten 50 Jahren bereits eine deutliche Abnahme der Inzidenz von Schlaganfällen in den industrialisierten Ländern, wobei in einer Metaanalyse die besondere Bedeutung der Senkung erhöhter Blutdruckwerte herausgestellt werden konnte. Schon eine geringe Senkung des arteriellen Druckes um durchschnittlich bis zu 10 mmHg bewirkte eine deutliche Reduktion der Inzidenz von Schlaganfällen um 34 – 56 % (Collins et al. 1990).

Trotz einer guten medizinischen Vorsorge und Prävention ist das Auftreten von Schlaganfällen nicht immer vermeidbar. Eine frühe Behandlung ist daher entscheidend, um bleibende neurologische Defizite zu vermeiden oder zumindest zu minimieren.

Benjamin Franklins Aussage „time is money“ gilt heute in einer veränderten Form als Leitsatz der Kardiologie. „Time is muscle“ bei einem akuten Koronarsyndrom bedeutet, dass eine schnellst mögliche Behandlung notwendig ist, um eine irreversible ischämische Schädigung des Herzmuskels zu vermeiden. Aber nicht nur die Kardiologie kann sich auf B. Franklins Aussage beziehen, auch in der Neurologie wurde das Zitat der Medizin angepasst. Bei einem akuten Schlaganfall gilt der Grundsatz „time is brain“. Es handelt sich um einen neurologischen Notfall, der einer sofortigen intensivmedizinischen Behandlung bedarf.

Der Gewebeverlust im Gehirn und der damit irreversible Verlust von Neuronen, Synapsen und myelinisierten Nervenfasern beginnt unmittelbar mit dem Schlaganfall. Von den ungefähr 130 Billionen Neuronen eines gesunden menschlichen Gehirnes gehen bei einem Schlaganfall durchschnittlich 1,2 Billionen Nervenzellen verloren. Durch den normalen Alterungsprozess liegt der Verlust bei ungefähr 31 Millionen Neuronen pro Jahr, bei einem Schlaganfall wird dieser Prozess des Zellabbaues um etwa 36 Jahre beschleunigt. Die schnellst mögliche Therapie ist daher bei einem Schlaganfall entscheidend, um den Gewebeuntergang und Neuronenverlust zu minimieren (Saver 2006).

Diese Zahlen spiegeln den durchschnittlichen Zellverlust nach einem Schlaganfall wider. Bei den unterschiedlichsten Infarktgrößen gibt es aber natürlich eine sehr große Variationsbreite. Außerdem können schon kleinste Infarkte, z. B. im Hirnstamm, größere klinische Auswirkungen haben, als deutlich ausgedehntere Infarkte in einem anderen Stromgebiet. Dennoch ist die schnelle Behandlung nach einem Schlaganfall eine der wichtigsten Voraussetzungen, um nicht nur den Gewebeuntergang zu verringern, sondern auch um ein gutes klinisches Outcome der Patienten zu erreichen.

Ziel zahlreicher Studien der vergangenen Jahre war es, die frühe Diagnostik nach einem Schlaganfall zu erleichtern und zu verbessern, um einen schnellen Therapiebeginn zu ermöglichen. Neben der klinischen Untersuchung ist die Bildgebung durch eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie maßgebend bei der nachfolgenden Therapieentscheidung.

Eine parenchymatöse intrakranielle Blutung ist auf den CT- oder MRT-Bildern zwar klar erkennbar, jedoch hat die Bildgebung vor allem in der frühen postiktalen Phase eines ischämischen Insultes Grenzen. Infarktfrühzeichen, wie Hypodensitäten oder Hirnschwellung (Roberts et al. 2002), sind in einigen Fällen vorhanden, deren Auswertung und Beurteilung sind aber schwierig und immer noch stark vom Untersucher und seiner Erfahrung abhängig.

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ist zwar bei der Infarktfrüherkennung und Beurteilung der endgültigen Ausdehnung des Infarktes sensitiver als die Computertomographie (Roberts et al. 2002), dennoch ist der klinische Einsatz in der Akutphase des Schlaganfalles eingeschränkt. Eine CT dauert nur etwa zehn Minuten, bis die Bilder ausgewertet werden können, eine MRT dagegen benötigt bis zu 30 Minuten. Die Untersuchungsdauer spielt eine wichtige Rolle, denn der Zeitfaktor ist vor allem bei der Entscheidung für eine frühzeitige Lyse-therapie von Bedeutung.

Ein weiterer Aspekt ist der technisch größere Aufwand einer MRT gegenüber einer CT. Besonders schwer betroffene Patienten müssen häufig schon notärztlich oder unmittelbar bei der stationären Aufnahme intubiert und beatmet werden, bevor eine Bildgebung durchgeführt werden kann. Bei diesen Patienten ist die Untersuchung mit Hilfe einer MRT aus technischen Gründen kaum noch möglich, so dass die Diagnostik auf die CT beschränkt ist. Hinzu kommt noch, dass eine MRT meist nur in Krankenhäusern der Maximalversorgung verfügbar ist, periphere Krankenhäuser sind auf die CT zur Diagnostik angewiesen.

Unter Verwendung von diffusions- und perfusionsgewichteten Sequenzen ist die Magnetresonanztomographie (MRT) im Vergleich zur CT eine sensitivere Methode, um frische ischämische Hirnparenchymläsionen darzustellen.

Im Sinne eines Mismatch-Konzepts wird perfusionsgestörtes, aber noch nicht diffusionsgestörtes Hirngewebe angesehen. Es ist also noch nicht irreversibel geschädigt. Dadurch können Patienten identifiziert werden, die zu einem späteren Zeitpunkt (mehr als drei Stunden) von einer rekanalisierenden Therapie profitieren können (Röther et al. 2002). Allerdings ist das Mismatch-Konzept für die ersten drei Stunden nach Symptombeginn noch nicht bewiesen. In diesem Zeitfenster stellt ein fehlendes Mismatch aber keine Kontraindikation für eine Lyse dar.

Treten ischämische Läsionen in der hinteren Schädelgrube auf, so ist die MRT der CT eindeutig überlegen. Ebenso kann mit der MRT eine intrazerebrale Blutungen sicher nachgewiesen werden (Fiebach et al. 2004a). Bei geeigneten Untersuchungssequenzen wird subarachnoidales Blut dargestellt (Fiebach et al. 2004b). Allerdings kann diese Technik aus logistischen und ökonomischen Gründen nicht überall zur Primärdiagnostik des Schlaganfalls eingesetzt werden.

Über das klinische Outcome und die endgültige Infarktausdehnung sind durch die initiale Bildgebung keine Aussagen zu machen, denn auch bei

Frühzeichen im CT sind neurologische Schädigungen potentiell reversibel (Roberts et al. 2002). Einen Unterschied im Outcome bei rechts- oder linkshemisphärischen Infarkten konnte nicht nachgewiesen werden (Roberts et al. 2002).

Neurologische Skalen, wie NIHSS, Ranking-Scale und Barthel-Index, zur Erfassung klinischer Manifestationen sowie der Behinderungen und Einschränkungen im Alltag dienen routinemäßig der Diagnostik, aber auch der Prognostik. Der NIHSS wird im Akutfall sowie im Verlauf der Behandlung eingesetzt, doch ebenso wie bei der Bildgebung gibt es auch hier einige Schwächen. Bei Defiziten durch linkshemisphärische Läsionen liegt eine höhere Sensitivität der Untersuchung vor als bei rechtshemisphärischen Infarkten. Zudem können kognitive Defizite durch rechtshemisphärische Schlaganfälle klinisch weniger offensichtlich und schwieriger mit Hilfe des NIHSS zu testen sein als eine Aphasie, die durch einen linkshemisphärischen Infarkt verursacht wurde (Fink et al. 2002).

Auf Stroke Units wird bei jedem Patienten routinemäßig schon bei der stationären Aufnahme mit einem kontinuierlichen Monitoring begonnen. Dies umfasst die Messung und Registrierung von Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz, Pulsoxymetrie und Blutzucker. Eine ständige Überwachung der Vitalparameter wird dadurch gewährleistet. Sobald es dabei zu Abweichungen der Normalwerte kommt, kann die medikamentöse Behandlung angepasst werden.

In einer Studie von H. Naess et al. (2006) konnte nachgewiesen werden, dass dieses frühe Monitoring auf einer Stroke Unit wichtig für eine wirkungsvolle Behandlung und eine Reduktion des Infarkt volumens ist, so dass das klinische Outcome der Patienten verbessert wird.

In der Untersuchung von Summer et al. (2003) erwies sich der Schweregrad der neurologischen Defizite als wichtigster Indikator des kurz- und langfristigen klinischen Outcomes.

Dennoch spielt der initiale arterielle Blutdruck unabhängig vom Schweregrad des Schlaganfalles eine große Rolle bei einer akuten cerebralen Ischämie. Hohe systolische (> 200 mmHg) oder diastolische (> 110 mmHg) Blutdruckwerte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn sowie zu niedrige systolische (< 120 mmHg) oder diastolische (< 70 mmHg) Werte sind mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert.

In Studien wurde bei zu hohen oder zu niedrigen Blutdruckwerten im Verlauf des Schlaganfalles eine frühe neurologische Verschlechterung, langfristig persistierende neurologische Defizite sowie ein größeres Infarktvolume beobachtet (Castillo et al. 2004). Das Risiko eines cerebralen Ödems oder einer hämorrhagischen Transformation steigt mit hohen Blutdruckwerten signifikant an (Willmot et al. 2004). Daher ist es wichtig, den Blutdruck individuell bei jedem Patienten optimal therapeutisch einzustellen, um das klinische Outcome nach einem Schlaganfall zu verbessern.

Die Frage nach dem klinischen Outcome ist vor allem für die Patienten und ihre Angehörigen entscheidend, denn ein Schlaganfall bedeutet oft große Veränderungen im alltäglichen Leben. Daher wurden in den letzten Jahren neue Methoden gesucht, um die Diagnostik, Prognostik und Therapie zu verbessern.

4.2 Spezielle Diskussion

In zahlreichen medizinischen Bereichen, wie zum Beispiel in der Kardiologie, gehören die Messungen einiger biochemischer Marker bereits zur klinischen Routine. Die Laborwerte dienen der Bestätigung von

Verdachtsdiagnosen, sind aber auch hilfreich bei der Abgrenzung von Differentialdiagnosen, zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung oder zur Verlaufskontrolle.

Der Einsatz biochemischer Marker gehört in der Neurologie bei der Schlaganfalldiagnostik derzeit noch nicht zum Klinikalltag. Untersuchungen der letzten Jahre haben sich aber mit verschiedenen biochemischen Markern beim akuten Schlaganfall beschäftigt, um Fortschritte in der Diagnostik, Therapie und Prognostik zu erreichen.

In der hier vorgelegten Analyse wurde die Bedeutung des S-100-B und des NSE, die bei Hirngewebszerstörung unterschiedlicher Genese freigesetzt werden, identifiziert. Ziel war es zu überprüfen, ob mit der Bestimmung solcher biologischen Marker eine Frühdiagnose oder eine prognostische Aussage gefällt werden kann.

Das untersuchte Kollektiv von 84 Patienten zeigt eine ähnliche bereits in der Literatur angegebene Verteilung hinsichtlich des Erkrankungsalters. Das Durchschnittsalter der CS-Patienten betrug 68 Jahre und das der TIA-Patienten 66,2 Jahre. Etwas höhere Werte geben Büttner et al. (1997) mit 71,7 Jahren und Butterworth et al. (1998) mit 73,6 Jahren an.

Wir unterteilten die Patienten unserer Studie zunächst anhand des Schweregrads und Verlaufs in zwei Gruppen. Das Kollektiv der TIA-Patienten umfasste 18 Teilnehmer und das der CS-Patienten 66 Teilnehmer. In anderen Arbeiten mit einem vergleichbaren Studiendesign wurde von den Autoren eine weitere Einteilung hinsichtlich der Infarkt-morphologie und Infarktlokalisierung vorgenommen.

Ein Grenzwert von $0,12\mu\text{g/l}$ wurde bei Patienten mit kleinen lacunären Infarkten nicht beobachtet. Patienten mit dem Infarktareal im vorderen Stromgebiet zeigten einen langsameren Anstieg des S-100B. Das Verteilungsmuster der S-100B-Konzentration war über den untersuchten

Zeitraum sehr komplex (Kim et al. 1996, Herrmann et al. 2000). Anzumerken sind allerdings einige Defizite dieser Studien. Kim et al. (1996) untersuchten 29 Patienten mit ausgedehnten und kleineren Infarkten sowie intracerebrale Blutungen innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Infarktereignis. Die genaue Infarktlokalisierung wurde nicht angegeben. Ein Nachsorgetermin wurde nicht durchgeführt.

Herrmann et al. (2000) beanstandeten ebenfalls eine zu geringe Patientenzahl (n = 32), den Beobachtungszeitraum von vier Tagen und eine fehlende Nachuntersuchung. Es wurden hier nur Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet untersucht. Es wäre also nicht korrekt, diese Daten zu übertragen und daraus Schlussfolgerungen über Infarkte anderer Stromgebiete zu ziehen.

Im Rahmen unsere Studie versuchten wir, bei jedem Patienten die Pathogenese zu erfassen. Lediglich bei der Hälfte der Patienten (n = 40) war dies möglich, da weiterführende Untersuchungen wie Dopplersonographie oder Echokardiographie nicht aussagekräftig genug waren. Einige Patienten wurden nach der Durchführung des cMRT in ein peripheres Krankenhaus verlegt. Ein weiterer Nachteil ist, dass damals noch nicht alle Patienten eine transösophageale Echokardiographie bekommen haben.

Eine Studie von Herrmann und Ehrenreich (2003) beschreibt die Abhängigkeit der S-100B-Serumkonzentration vom Schlaganfallsubtyp. Sie würde nicht nur das Ausmaß der Hirngewebszerstörung widerspiegeln. Es ist noch nicht hinreichend bewiesen, dass die Infarktlokalisierung bzw. die Ätiopathologie zu einem unterschiedlichen Verlauf der S-100B-Serumkonzentration führt.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigen sich die bereits in der Literatur genannten Risikofaktoren (Rosamond et al. 2007). In letzter Zeit werden neben den gut etablierten Risiken wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern und Nikotin-

abusus auch die Hyperhomocysteinämie und die intravaskuläre Inflammation abgehandelt (Kiechl 2003, Coull et al. 1990, Robinson et al. 1998). Zahlreiche Experimente haben inzwischen bewiesen, dass erhöhte Homocysteinspiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko behaftet sind. Eine Reduktion der Homocysteinwerte um bis zu 25 % kann durch eine regelmäßige Folsäuresubstitution erreicht werden. Wird zusätzlich Vitamin B12 appliziert, können die Werte um weitere 7 % gesenkt werden (Malinow et al. 1999).

Homocystein wurde in unserer Studie bei den meisten Patienten nicht bestimmt. Wald et al. (2002) behaupten, ein niedriger Homocystein-Spiegel von 3 $\mu\text{mol/l}$ ist mit einem geringeren Schlaganfallrisiko von 24 % verbunden. James et al. (2004) konnten in ihrer Arbeit jedoch keinen Effekt eines niedrigen Homocysteinspiegels auf das 2-Jahres-outcome von Schlaganfallpatienten feststellen.

Wir konnten bei allen Patienten ($n = 84$) S-100B Serumkonzentrationen im Bereich von 0,02 – 11,7 $\mu\text{g/l}$ nachweisen. Schon frühzeitig machten Persson et al. (1987) diese Beobachtungen. Sie nahmen an, dass das frühzeitige Auftreten von S-100 im Serum das Ausmaß der Hirnschädigung identifiziert. Sindic et al. (1982) sowie Noppe et al. (1986) hatten bereits zuvor das Auftreten von S-100 im Liquor nach einem hirnschädigenden Ereignis beschrieben.

Bei 51 von 66 Patienten der CS-Gruppe konnten wir innerhalb der ersten fünf Tage einen Anstieg der S-100B-Serumkonzentration feststellen. Es waren jedoch in diesem Zeitfenster große intraindividuelle Streuungen vorhanden.

Überwiegend hohe ($>0,12 \mu\text{g/l}$) und sehr hohe ($>1,2 \mu\text{g/l}$) S-100B-Werte wurden von uns nach zwei und drei Tagen ermittelt. Das Maximum des S-100B-Mittelwerts von 0,966 $\mu\text{g/l}$ (SD: 1,89 $\mu\text{g/l}$) war in der Gruppe der CS am zweiten Tag erreicht. Dieses Ergebnis ist mit den Resultaten

anderer Arbeitsgruppen vergleichbar (Büttner et al. 1997, Herrmann et al. 2000, Kim et al. 1996, Missler et al. 1997, Wunderlich et al. 1999).

Beachtet man die pathophysiologischen Vorgänge, lässt sich das späte Erreichen des maximalen Mittelwerts erklären. Schlaug et al. (1999) und Ginsberg et al. (1994) stellten eine verzögerte Reaktion der Glia bei einer Ischämie fest. Außerdem wurde festgestellt, dass der Übertritt von S-100B vom Cytosol in den Extrazellulärraum durch ein zytotoxisches und vasogenes Hirnödem ermöglicht wird. Dieses entsteht durch den Zusammenbruch der Membranintegrität. In diesem Zusammenhang ist auch die Zellnekrose der Penumbra von entscheidender Bedeutung (Wunderlich et al. 1999, Fassbender et al. 1997, Tourdias et al. 2007). Belayev et al. (1996) demonstrierten im Tierversuch mittels Gadoliniuminfusion einen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke beim Schlaganfall im cMRT. Der zeitliche Ablauf wurde von Neumann-Haefelin et al. (2000) näher untersucht.

S-100B tritt aber nicht nur passiv aus den zerstörten Zellen aus, es wird auch im Rahmen der im Verlauf einsetzenden „glia reformation“ aktiv sezerniert (Missler et al. 1997, Raabe 1999).

Anhand dieser Ergebnisse ist es nicht möglich festzustellen, ob die gemessenen S-100B-Konzentrationen wirklich auf dem bereits irreversiblen Infarkt beruhen. Alternativ kann auch die Aktivierung der Freisetzung von S-100B aus Astrozyten eine Rolle spielen. Hu et al. (1997) zeigten tierexperimentell eine Aktivierung von NO durch S-100B. Dadurch wurde in Mischzellkulturen, bestehend aus Glia und Neuronen, die Apoptose induziert und damit der Zelltod der Neurone herbeigeführt.

In unserer Studie war nach drei Monaten bei 13 Patienten noch ein erhöhter S-100B-Wert messbar. Der Mittelwert lag bei $0,317\mu\text{g/l}$. Signifikant höhere Werte fanden Butterworth et al. (1996) bei hämorrhagischen Schlaganfällen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach drei Monaten waren immer noch erhöhte Werte messbar. Ob diese aber

signifikant waren, wurde nicht erwähnt. Die hohe S-100B-Konzentration lässt sich auch durch ein erneutes cerebrales Ereignis oder eine andere neurologische Erkrankung erklären.

17 Patienten wiesen Werte über $1,2\mu\text{g/l}$ auf. Bei allen Patienten konnte im cMRT und cCt eine Mittellinienverlagerung demonstriert werden, entwickelten sich Mediatotalinfarkte oder mehrzeitige große Infarkte, die dann noch vor Studienende zum Tode führten. Patienten, bei denen eine Hirnschwellung verifizierbar war, zeigten auch höhere S-100B-Werte. Zahlreiche Analysen bestätigten den Zusammenhang zwischen der S-100B-Konzentration und einem computertomographisch hohen Infarktvolumen (Aurell et al. 1991, Büttner et al. 1997, Missler et al. 1997, Fassbender et al. 1997, Jauch et al. 2006).

Das Infarktvolumen wurde von uns mit Hilfe der Easy Vision Work Station bei 61 Patienten ermittelt (CS n = 50, TIA n = 11). Es zeigten sich hoch signifikante Korrelationen des Infarktvolumens und der S-100B-Konzentration im Serum nach 24 Stunden, zwei, drei und fünf Tagen. Damit untermauern wir die computertomographischen Resultate vorheriger Studien. In der Frühphase korrelierte das S-100B nicht mit der gemessenen Infarktgröße.

Den klinisch neurologischen Status sowie das funktionelle Outcome bestimmten wir mit den bereits beschriebenen Skalen. Wir konnten eine kontinuierliche Besserung der neurologischen Symptomatik im Verlauf feststellen. Zwischen der NIHSS vom Aufnahmetag und dem S-100B (sechs Stunden, 24 Stunden, zwei, drei und fünf Tage) fanden sich statistisch signifikante Korrelationen. Weiterhin korrelierte die NIHSS zu allen Zeitpunkten mit dem Infarktvolumen. Die SSS korrelierte am Aufnahmetag mit dem S-100B (6 h, 24 h, 2 d, 3 d, 5 d). Zwischen dem Infarktvolumen und der SSS vom Aufnahmetag und Tag fünf bestand ebenfalls eine signifikante Korrelation.

Das funktionelle Outcome wurde durch den Barthel-Index und die MRS bestimmt. Für die MRS ergaben sich am fünften Tag signifikante Korrelationen mit dem S-100B nach zwei Tagen. Außerdem korrelierte die MRS nach drei Monaten mit dem S-100B-Wert nach 24 h, 2 d, 3 d und 5 d. Die beste Korrelation bestimmten wir zwischen dem Barthel-Index vom fünften Tag und dem S-100B vom zweiten Tag. Am Nachuntersuchungstermin nach drei Monaten war keine Korrelation zwischen dem Barthel-Index und dem S-100B-Wert zu verzeichnen.

Von verschiedenen Autoren wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem initialen S-100B und dem klinischen/funktionellen Outcome beschrieben (Fassbender et al. 1997, Butterworth et al. 1996). Missler und Koautoren (1997) fanden eine gute Korrelation zwischen dem S-100B-Wert und dem Outcome nach sechs Monaten. Sie benutzten für die Beurteilung des neurologischen Defizits und des funktionellen Outcomes die Glasgow Coma Scale, die für den Schlaganfall jedoch ungeeignet ist.

2006 veröffentlichten Jauch et al. eine Studie und zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation der initialen NIHSS und dem S-100B-Wert innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Infarkt ereignis. Außerdem korrelierte Die NIHSS mit dem computertomographisch ermittelten Infarktvolumen.

Ein gutes Outcome, ermittelt durch die MRS, hatten Patienten mit einem geringen Anstieg des S-100B innerhalb der ersten 24 Stunden. Bertsch et al. (2001) zeigten eine gute Korrelation zwischen S-100B des gesamten Studienzeitraums und dem neurologischen Outcome, ermittelt durch die SSS, 2 bis 3 Wochen nach dem Insult. Eine signifikante Korrelation zwischen S-100B (48 und 72 Stunden), und der MRS nach sechs Monaten wurde 2005 von Foerch et al. demonstriert.

Bei der Betrachtung der Studien fallen Differenzen auf, die einem objektiven Vergleich im Wege stehen. Zum einen wurden vor allem von

älteren Arbeitsgruppen unterschiedliche Tests zur Bestimmung des S-100B-Werts benutzt. Teilweise wurden sehr unterschiedliche Skalen zur Beurteilung des Outcomes verwendet. Die Studienendpunkte variieren bei den einzelnen Studien stark. Außerdem kann auch die Infarktlokalisierung das Outcome erheblich beeinflussen. Kleine und im cMRT nicht sichtbare Infarkte können zu erheblichen neurologischen Einschränkungen führen, wenn wichtige Bereiche, z. B. der Hirnstamm, beschädigt worden sind.

Konzentrationserhöhungen $>0,12 \mu\text{g/l}$ konnten wir nur bei neun TIA-Patienten finden. Eine Tendenz bezüglich eines bestimmten Zeitraums ließ sich nicht ausmachen. Dieses Ergebnis untermauert die Arbeit von Dirnagl et al. (1999). Im akuten Stadium ist das funktionelle Defizit nicht nur auf einen irreversiblen Gewebeschaden zurückzuführen, sondern beruht auch auf einer Mitbeteiligung der potentiell reversiblen Penumbra. Dort führen Ödem, Inflammation und freie Radikale zu einer Zunahme des neurologischen Defizits. Eine Freisetzung von S-100B und damit ein irreversibler Gewebeschaden ist jedoch nicht zwingend. Das frühe Auftreten von S-100B fiel nur bei fünf TIA-Patienten auf. Eventuell ist das Ausbleiben der frühen Erhöhung prognostisch günstig einzustufen.

Die von uns gemessene Konzentration der NSE zeigte im Gesamtkollektiv eine individuelle Verteilung innerhalb der ersten fünf Tage. Der Insult führte bei 14 von 66 CS-Patienten zu einem Anstieg der NSE-Serumkonzentration über $12 \mu\text{g/l}$. Überwiegend hohe Werte wurden nach drei und fünf Tagen entdeckt. Das Maximum des NSE-Mittelwerts von $12,65 \mu\text{g/l}$ (SD: $15,865 \mu\text{g/l}$) war in der CS-Gruppe am fünften Tag erreicht. Gruener et al. (1994) sowie Wunderlich et al. (1999) beobachteten in ihren Studien eine vergleichbare Verteilung. Nach drei Monaten sank der Mittelwert des NSE auf $8,363 \mu\text{g/l}$ (SD: $1,928 \mu\text{g/l}$) ab. Nur ein Patient hatte zu diesem Zeitpunkt noch einen erhöhten Wert.

Das Infarktvolumen wurde bei 61 Patienten (CS n = 50, TIA n = 11) gemessen. Hierbei fiel eine signifikante Korrelation zwischen dem NSE-Wert am dritten und fünften Tag mit dem Infarktvolumen auf. In unserem Kollektiv korrelierte die NSE der Frühphase nicht mit der Größe des Infarkts. Oh et al. (2003) bestimmten das Infarktvolumen ebenfalls magnetresonanztomographisch und stellten eine signifikante Korrelation des initialen NSE-Werts mit dem Volumen, gemessen zwei Wochen nach Symptombeginn, fest. Allerdings wurden hier nur Infarkte im Anterior-Stromgebiet untersucht.

Anhand der bereits erörterten Skalen erfassten wir das neurologische und funktionelle Outcome. Zwischen der NIHSS vom Aufnahmetag und der NSE nach sechs Stunden, drei und fünf Tagen fanden sich statistisch signifikante Korrelationen. Außerdem korrelierte die NSE nach sechs Stunden mit der NIHSS am fünften Tag und nach drei Monaten. Diese Feststellung teilen auch andere Autoren (Oh et al. 2003, Wunderlich et al. 1999). Es waren zwischen der SSS vom Aufnahmetag und der NSE (6 h, 2 d, 3 d, 5 d) Korrelationen auszumachen.

Für den Barthel-Index ergab sich lediglich am Tag fünf und der NSE nach sechs Stunden eine signifikante Korrelation. Für die MRS fanden wir die beste Korrelation nach fünf Tagen und der NSE nach sechs und zwölf Stunden. Am Nachuntersuchungstermin nach drei Monaten war eine Korrelation mit der NSE vom fünften Tag zu sehen. Hill et al. (2000) demonstrierten in ihrer Arbeit eine Korrelation von hohen NSE-Werten und der NIHSS sowie MRS am Entlassungstag. Leider wurde nicht erwähnt, an welchen Tagen die NSE einen Maximalwert aufzeigte und wann der durchschnittliche Entlassungstag war.

Der Schlaganfall ist wie der Herzinfarkt oder die Lungenembolie als medizinischer Notfall zu behandeln. Das optimale therapeutische Zeitfenster ist beim Schlaganfall von entscheidender Bedeutung. Innerhalb der ersten sechs Stunden sollte die Behandlung beginnen. Vergeht zu viel Zeit, sind die neurologischen Ausfallerscheinungen irreversibel.

Nach einer Studie von Barber et al. 2001 erhält die Mehrheit der Schlaganfallpatienten keine adäquate Therapie, weil sie nicht rasch genug das Krankenhaus erreichen.

Der neurologische Status und die Vitalfunktionen von Schlaganfallpatienten müssen überwacht werden. Die Behandlung entgleister physiologischer Parameter stellt die Basis der Schlaganfallbehandlung dar. Eine sichere Differenzierung zwischen den einzelnen Schlaganfallsubtypen ist in der präklinischen Behandlungsphase (Ischämie oder Blutung) nicht möglich.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Prognose und Schlaganfallrezidivrisiko unabhängig von der Symptombdauer sind, besonders wenn bei einer TIA in der Bildgebung (cCT, MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen) bereits Ischämiezonen demarkiert sind (Daffertshofer et al. 2004). Von daher ist eine TIA ebenfalls als ein Schlaganfall anzusehen, der eine identische Diagnostik und Rezidivprävention erforderlich macht.

Diverse europäische Empfehlungen und Konsensuspapiere sind in den letzten Jahren publiziert worden. Nordamerikanische Therapieempfehlungen der American Academy of Neurology bestehen für die Akutbehandlung (Adams et al. 2003, Albers et al. 2004), die Sekundärprophylaxe (Albers et al. 2004) und die Behandlung von TIAs (Albers et al. 1999).

Der Tissue Plasminogen Activator tPA wird auch vielfach rtPA abgekürzt. Dabei steht das "r" für rekombinant. Die Lysetherapie mit rtPA ist die erste Akuttherapie, die in den USA für den Schlaganfall zugelassen worden ist. Sie gehört dort in den Stroke units zum Standard. Studien haben den Nachweis erbracht, dass die Lysetherapie, vorausgesetzt sie wird in den ersten drei Stunden eingesetzt, hochwirksam ist. Die Betroffenen erholen sich sehr viel schneller und besser, als Betroffene, bei denen keine Lysetherapie angewandt wurde.

In Deutschland ist die Lysetherapie ebenfalls zugelassen und führt zu einem signifikant verbesserten Outcome nach einem ischämischen Schlaganfall (Marler et al. 1995, Hacke et al. 1999). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass diese Therapieform bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn für eine Untergruppe von Schlaganfallpatienten von Nutzen sein kann (Hacke et al. 2004). Mittlerweile wurde das Zeitfenster auf 4,5 Stunden erweitert.

Für einige Schlaganfallpatienten kann bei geeigneter Patientenauswahl mittels MRT-basierter Selektionskriterien sogar ein individuell größeres Zeitfenster bestehen (Röther et al. 2002). Zugelassen ist die Lysetherapie mit rtPA für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls jedoch nur innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters. Bei Patienten mit sehr schweren Infarkten und mit ausgedehnten Infarktfrühzeichen besteht ein hohes Risiko von Sekundärblutungen, so dass die Lysebehandlung hier kontraindiziert ist.

Bei Patienten mit nicht kontrollierbarer Hypertonie (RR > 180/110 mmHg trotz mehrfacher Therapieversuche) muss die Lysetherapie individuell abgewogen werden. ASS oder intravenöses Heparin sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Lysetherapie nicht gegeben werden.

Neue mechanische Verfahren der Gefäßwiedereröffnung mit speziellen Thrombektomiekathetern oder Laserinstrumenten werden zurzeit in einzelnen Zentren erprobt, sind aber noch experimentell.

Streptokinase ist als intravenöses Lysetherapeutikum als ungeeignet einzustufen, da dieses mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko sowie blutungsassoziierten Todesfällen vergesellschaftet war. Bis heute konnte für kein Neuroprotektivum ein günstiger Effekt auf den menschlichen Schlaganfall nachgewiesen werden.

Bei raumfordernden Kleinhirnfarkten wird die dekompressive Kraniektomie als Therapiemethode der Wahl angesehen, obwohl keine Daten aus kontrollierten und randomisierten Studien verfügbar sind. Bei komatösen Patienten mit raumfordernden Kleinhirnfarkten wird nicht nur die Letalität von 80 % auf 30 % (Krieger et al. 1993) reduziert, sondern vielfach verbleibt trotz der initial hochgradigen Vigilanzstörung eine relativ geringe Behinderung. Die Gesamtprognose wird vor allem durch das Ausmaß einer eventuell begleitenden Hirnstammläsion bestimmt.

Bei raumfordernden Hemisphäreninfarkten kann durch die dekompressive Kraniektomie die Letalität ebenfalls von 80 % auf 40 % gesenkt werden, ohne den Anteil schwer behinderter Überlebender zu erhöhen (Gupta et al. 2004).

Nach unserer Untersuchung korrelieren der S-100B-Wert und der NSE-Wert mit der Schlaganfallgröße. Allerdings eignen sich diese Marker nicht für die Frühdiagnostik. Aufgrund der zeitlichen Dynamik der S-100B-Werte mag es allerdings sein, dass sie Bedeutung für die Entscheidung einer frühen Kraniotomie gewinnen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache einer dauerhaften Behinderung in der westlichen Welt mit einer daraus folgenden immensen sozioökonomischen Bedeutung. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, Prädiktoren zu finden, die schnell und sicher eine Prognose über eine eventuelle neurologische Genesung der Patienten zulassen.

In den letzten Jahren haben verschiedene Untersuchungen gezeigt, dass biochemische Marker, wie das nervengewebspezifische S-100B-Protein und die NSE in der Lage sind, das Ausmaß der neurologischen Schädigung nach einem Schlaganfall vorherzusagen.

In der hier vorgelegten Arbeit von 84 Patienten wurde die Wertigkeit des S-100B und der NSE im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik untersucht. Die prognostische Bedeutung sollte hier insbesondere analysiert werden. Die Patienten wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen und anhand klinischer Merkmale in Subgruppen unterteilt.

An festgelegten Zeitpunkten wurden die S-100B- sowie die NSE-Serumkonzentrationen gemessen. Infarktfrühzeichen wurden durch das cCT erkannt und das Infarktvolumen computergestützt mittels cMRT errechnet. Der klinische Verlauf und das Outcome wurden anhand etablierter neurologischer Skalen erfasst. Die Auswertungen ergaben hohe und sehr hohe S-100-Werte nach zwei und drei Tagen bzw. NSE-Werte nach drei und fünf Tagen. Diese Ergebnisse untermauern die in der Literatur beschriebenen Angaben.

Bei insgesamt 61 Patienten konnten wir das Infarktvolumen bestimmen. Signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen dem S-100B (nach

24 h, 2 d, 3 d und 5 d) und der Infarktgröße. Die NSE korrelierte mit dem Infarktvolumen bei der Messung am dritten und fünften Tag.

Weiterhin korrelierte das S-100B zu fast allen Untersuchungszeitpunkten signifikant mit den ermittelten Punktwerten der neurologischen Skalen. Lediglich die MRS nach drei Monaten korrelierte mit dem S-100B, ansonsten ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Korrelationen mit den nach drei Monaten erhobenen Punktwerten. Außerdem korrelierte die NSE zu fast allen Messzeitpunkten mit den Daten der neurologischen Auswertung vom Aufnahmetag, nach fünf Tagen und zum Teil nach drei Monaten (NIHSS und MRS).

Zusammenfassend sind das S-100B-Protein und die NSE kombiniert mit einer neurologischen Untersuchung und der neuroradiologischen Bildgebung sinnvolle Marker zur Begutachtung des Verlaufs nach einem Schlaganfall. Drei Tage nach dem Infarktereignis können allerdings erst Angaben zur Infarktgröße und zur Prognose mittels S-100B- und NSE-Bestimmung gemacht werden, somit eignet sich weder der S-100B-Wert noch der NSE-Wert zur Frühdiagnose eines Schlaganfalls. Aufgrund der Dynamik des Verlaufs sollten sich Untersuchungen anschließen, ob der individuelle Anstieg dieser Biomarker eine Hilfe für die Entscheidung einer möglichen Kraniotomie sein kann.

6. ANHANG: Tab. 9-14

Einschlusskriterien:

- apoplektiform aufgetretene neurologische Herdsymptomatik im Rahmen einer TIA oder eines Infarktes
- Beginn der Symptomatik vor < 12 Stunden
- Alter \geq 18 Jahren
- voraussichtlicher Aufenthalt im Klinikum für mindestens fünf Tage
- schriftliche oder mündliche Einwilligung der Patienten oder von den Angehörigen

Ausschlusskriterien:

- klinisch signifikante Anämie
- Umstände, die die Durchführung eines cMRT verbieten (Herzschrittmacher)
- intrakranielle Blutung
- geplante Verlegung in ein auswärtiges Krankenhaus innerhalb der nächsten 5 Tage

Tabelle 9: Aufnahmebedingungen für die Studie

Zeitpunkt 0 (0 - 6 Stunden nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20 °C
- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Durchführung des Routine-cCt zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung

Zeitpunkt 1 (12 Stunden nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20° C

Zeitpunkt 2 (24 Stunden nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20° C

Zeitpunkt 3 (2 Tage nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20° C

Zeitpunkt 4 (3 Tage nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20° C

Zeitpunkt 5 (5 Tage nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20° C
- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Durchführung des cMRT mit T2-gewichteter Transversalfrequenz TSE zur Volumetrie des Infarktvolumens

Zeitpunkt 6 (3 Monate nach Symptombeginn):

- Blutentnahme einer Serummonovette und sofortige Aufarbeitung zum Einfrieren bei -20° C
- Klinisch-neurologische Untersuchung

Tabelle 10: Studienprotokoll

<p>National Institute of Health Stroke Scale:</p> <p>1a. Level of consciousness</p> <p>0=Alert; 1=Drowsy 2=Stuporous 3=Coma</p> <p>1b. LOC Questions</p> <p>0=Answers both questions correctly 1=Answers one question correctly 2=Answers neither question correctly</p> <p>1c. LOC Commands</p> <p>0=Performs both tasks correctly 1=Performs one task correctly 2=Performs neither task correctly</p> <p>2. Best Gaze</p> <p>0=Normal 1=Partial gaze palsy 2=Forced deviation</p> <p>3. Visual</p> <p>0=No visual loss 1=Partial hemianopia 2=Complete hemianopia 3=Bilateral hemianopia</p> <p>4. Facial Palsy</p> <p>0=normal 1=Minor paralysis 2=Partial paralysis 3=Complete paralysis</p> <p>5. Motor Arm</p> <p>0=No drift 1=Drift 2=Some effort against gravity 3=No effort against gravity 4=No movement 9=Amputation, joint fusion</p> <p>5a. Distal Motor Funktion</p> <p>0=Normal 1=Some extension 2=No extension</p>	<p>6. Motor Leg</p> <p>0=No drift 1=Drift 2=Some effort against gravity 3=No effort against gravity 4=No movement 9=Amputation, joint fusion</p> <p>7. Limb Ataxia</p> <p>0=Absent 1=Present in one limb 2=Present in two limbs</p> <p>Arm</p> <p>0=No 1=Yes 9=Amputation, joint fusion</p> <p>Leg</p> <p>0=No 1=Yes 9=Amputation, joint fusion</p> <p>8. Seneory</p> <p>0=Normal 1=Mid to moderate sensory loss 2=Severe or total sensory loss</p> <p>9. Best Language</p> <p>0=No aphasia 1=Mild to moderate aphasia 2=Severe aphasia 3=Mute, global aphasia</p> <p>10. Dysarthria</p> <p>0=Normal 1=Mild to moderate dysarthria 2=Severe aphasia 9=Intubated or other physical barrier</p> <p>11. Extinction and Inattention</p> <p>0=No abnormality 1=Partial neglect 2=Complete neglect</p>	<p>Scandinavian Stroke Scale:</p> <p>1. Consciousness</p> <p>6=fully conscious 4=somnolent, can be awaked to full consciousness 2=reacts to verbal command, but is not fully conscious</p> <p>2. Orientation</p> <p>6=correct for time, place and person 4=two of these 2=one of these 0=completely disoriented</p> <p>3. Eye Movement</p> <p>4=no gaze palsy 2=gaze palsy present 0=conjugate eye deviation</p> <p>4. Facial Palsy</p> <p>2=none/dubious 0=present</p> <p>5. Arm, Motor Power</p> <p>6=raises arm with normal strength 5=raises arm with reduced strength 4=raises arm with flexion in elbow 2=can move, but not against gravity 0=paralysis</p> <p>6. Hand, Motor Power</p> <p>6=normal strength 4=reduced strength in full rage 2=some movement, fingertips do not reach to palm 0=paralysis</p> <p>7. Leg, Motor Power</p> <p>6=raises leg with normal strength 5=raises strength leg with reduced strength 4=raises leg with flexion in knee 2=can move, but not against gravity 0=paralysis</p> <p>8. Speech</p> <p>10=no aphasia 6=limited vocabulary or incorrect speech 3=more than yes/no, but no longer sentences 0=only yes/no or less</p>
---	--	---

Tabelle 11: National Institute of Health Stroke Scale und Scandinavian Stroke Scale

Item	
1. Feeding	10 = independent 5 = food needs to be cut 0 = dependent
2. Moving from wheelchair to bed and return – including sitting up in bed	15 = independent 10 = with minimum help 5 = able to sit but with maximum assistance to transfer 0 = unable
3. Personal toilet: Wash face, comb hair, shave, clean teeth	5 = independent 0 = needs help
4. Getting on and off toilet	10 = independent 5 = needs some help 0 = dependent
5. Bathing	5 = independent 0 = dependent
6. Walking on level surface	15 = independent for 50 meters 10 = with help for 50 meters 5 = wheelchair for 50 meters 0 = unable
7. Ascend and descend stairs	10 = independent 5 = with help 0 = unable
8. Dressing: Including tying shoes, fastening, fasteners	10 = independent 5 = with help 0 = dependent
9. Controlling bladder	10 = no accidents 5 = occasional accidents 0 = incontinent
10. Controlling bowels	10 = no accidents 5 = occasional accidents 0 = incontinent

Tabelle 12: Barthel-Index

0 = No symptoms at all

1 = No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities

2 = Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance

3 = Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance

4 = Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance

5 = Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention

Tabelle 13: Modified Ranking Scale (Ranking 1957)

Parameter	T1-gewichtete transversale Sequenz	T2-gewichtete transversale Sequenz	T2-gewichtete FLAIR-Sequenz	transversal Diffusionswichtung	T2-gewichtete transversale TSE-Sequenz
TR	430 ms	2,800 ms	6,000 ms	2 beats	3.000 ms
TE	12 ms	120 ms	100 ms	20 ms	120 ms
Schichten	20	20	20	16	100
Schichtdicke	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	1,6 mm
Gap	0,6 mm	0,6 mm	0,6 mm	0,6 mm	0 mm

Tabelle 14: cMRT-Messprotokoll

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria cerebri interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ATP	Adenosintriphosphat
cCT	Kranielle Computertomographie
CK	Kreatinkinase
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CS	Completed Stroke
DWI	Diffusionswichtung
ESS	European Stroke Scale
MRS	Modified Ranking Scale
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NNE	Nicht-Neuronenspezifische Enolase
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PS	Progressive Stroke
PWI	Perfusionswichtung
RLU	Relative Light Units
SSS	Scandinavian Stroke Scale
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
tPA	Tissue Plasminogen Activator
TSE	Turbo Spin Echo
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

8. LITERATURVERZEICHNIS

Adams HP, Adams RJ, Brott T (2003): Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34: 1056 – 1083

Albers GW, Hart RG, Lutsep HL (1999): AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30: 2502 - 2511

Albers GW, Amarenco P, Easton JD (2004): Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic und Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 483 - 512

American Heart Association (2004): Heart Disease and Stroke Statistics 2004 update.(www. heart.org)

Asplund K, Britton M (1989); Ethics of life support in patients with severe stroke. *Stroke* 20, 1107 – 1112

Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981): Thresholds in cerebral ischemia- the ischemic penumbra. *Stroke* 12, 723 - 725

Astudillo R, van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Aberg B (1996): Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 10, 1107 - 1113

Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid K (1991): Determination of S100 and GFA protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 22, 1254 - 1258

Barber PA, Zhang J, Demchuk AM (2001): Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 56: 1015 - 1020

Baudier J, Glasser N, Gerad D (1986): Ions binding to S100 proteins. II. Conformational studies and calcium-induced conformational changes in S100 alpha protein: the effect of acidic pH and calcium incubation on subunit exchange in S100a (alpha beta) protein. *J Biol Chem* 261, 8192 - 8203

Berger K, Schulte H, Stogbauer F, Assmann G (1998): Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study. *Stroke* 29 (8), 1562 - 1566

Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhauser F, Ragoschke A (2001): Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 39(4), 319 – 323

Bitsch A, Horn C, Kemmling Y, Seipelt M, Hellenbrand U, Stiefel M, Ciesiellczyk B, Cepek L, Bahn E, Ratzka P, Prange H, Otto M (2002): serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol* 47(1), 45 - 51

Boysen G, Brott T, Orgogozo JM (1992): Stroke scores and scales. *Cerebrovasc Dis* 2, 239 - 247

Brott T, Adams HP, Olinger CP (1989): Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864 – 870

Brott T, Bogousslavsky J (2000): Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 343 (10), 710 - 722

Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W (1997): S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 28, 1961 - 1965

Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite J, et al (1996): Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke: an enzymatic test for predicting outcome? *Stroke* 27:2064 – 2068

Butterworth RJ, Sherwood RA, Bath PM (1998): Serum S-100-protein in acute stroke. *Stroke* 29(3), 730

Castellanos M, Serena J (2007): Applicability of Biomarkers in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 24(1), 7 – 15

Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A (2004): Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 35: 520 - 526

Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor, JO, Hennekens CH (1990): Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335 (8693), 827 - 838

Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordt F, de Garmo P (1990): Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 21, 572 - 576

Cunningham RT, Young IS, Winder J, Okane MJ, Mc Kinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD (1991): Serum neuron specific enolase levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 32, 497 - 500

Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A (2004): Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 35(11): 2453 - 2458

Davis SM, Donnan GA, Butcher KS, Parsons M (2005): Selection of thrombolytic beyond 3 h using magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 18: 47 - 52

Diener HC, Brainin M, Mattle H (2004): Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Schlaganfällen. *Stroke-News* 9(3), 19

Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999): Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22, 391 - 397

Dobkin BH (2005): Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 352 (16), 1677 - 1684

Dorndorf W , Hornig C (1985): Probleme der Klassifizierung ischämischer zerebrovaskulärer Insulte. *Nervenarzt* 56, 169 - 173

Drier JK, Swanson PE, Cherwitz DL et al (1987): S100 protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas. Immunohistochemical comparison with malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 11, 447 - 452

Eisenblätter D, Heinemann L, Classen E (1995): Community based stroke incidence trends from the 1970s through the 1980s in East Germany. *Stroke* 26 (6), 919 - 923

Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, Hennerici M (1997): Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 148 (1), 101 - 105

Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A (2004a): Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 35, 502 - 506

Fiebach JB, Schellinger PD, Geletneky K (2004b): MRI in acute subarachnoid haemorrhage; findings with a standardised stroke protocol. *Neuroradiology* 46: 44 - 48

Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, Schlaug G (2002): Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale Scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke* 33: 954 - 958

Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M (2005): Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 62(7), 1130 – 1134

Gass A, Röther J, Gaa J (1999): Diffusion and perfusion-weighted MRI in cerebral ischemia – Part 2: Clinical applications. *Akt Neurol* 26, 309 – 317

Ginsberg MD, Pulsinelli WA (1994): The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 36, 553 - 554

Gruener N, Gross B, Gozlan O, Barak M (1994): Increase in superoxide dismutase after cerebrovascular accident. *Life Sci* 54:711 - 713

Gupta R, Connolly ES, Mayer S (2004): Hemispherectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 35(2): 539 - 543

Hacke W, Brodt T, Caplan L (1999): Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 53: 3 - 14

Hacke W, Donnan G, Fieschi C (2004): Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet* 363: 768 - 774

Hacke W, Markku K, Bluhmki E, Brozman M et al (2008): Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 359, 1317 - 1329

Harder T, Gerke V (1993): The subcellular distribution of early endosomes is affected by the annexin IIp11 (2) complex. *J Cell Biol* 123, 1119 – 1123

Hartmann A, (1983): Die medikamentöse Behandlung des Hirnödems. *Nervenarzt* 54, 277- 293

Häussler B: Risikofaktoren des Schlaganfalls. In: Diener H, Mauritz K.: *Der Schlaganfall*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996, 23 - 29

Heiland S, Sartor K (1999): Magnetic resonance tomography in stroke – its methodological bases and clinical use. *Röfo* 171, 3 - 14

Heizmann CW, Hunzinger W (1991): Intracellular calcium-binding proteins: more sites than insights. Trends Biochem Sci 16, 98 - 103

Herrmann M, Ehrenreich H (2003): Brain derived proteins as markers of acute stroke: Their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. Restor Neurol Neurosci 21, 177 - 190

Herrmann M, Vos P, Wunderlich M, de Bruijn C, Lamers K (2000): Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. Stroke 31, 2670 - 2677

Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R (2000): Biochemical markers in acute ischemic stroke. CMAJ 162:1139 - 1140

Hoffman E: Der Stoffwechsel. Dynamische Biochemie Teil III.: Akademie Verl, Berlin 1984, 17

Hofmeijer J, van der Worp HB, Kapelle LJ (2003): Treatment of space-occupying cerebral infarction. Crit Care Med 31(2), 617 - 625

Hu J., Ferreira A, Van eldik LJ, (1997): S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. J Neurochem 69(6), 2294 - 2301

Ingebrigtsen T, Romner B (1996): Serial S-100 protein serum measurement related to early magnetic resonance imaging after head injury. J Neurosurg 85, 945 - 948

Isobe T, Ichimura T, Okuyama T (1989): Chemistry and cell biology of neuron-and gliaspecific proteins. Arch Histol Cytol 52, 25 - 32 Suppl.

James FT, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD (2004): Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 291, 565 - 575

Jansen O, Heiland S, Schellinger P (1998): Neuroradiological diagnosis in acute ischemic stroke. Value of modern techniques. Nervenarzt 69, 465 - 471

Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR (2006): Association of Serial Biochemical Markers With Acute Ischemic Stroke The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. Stroke 37, 2508 - 2513

Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferebcz U, Alling C, Stahl E (1995) : Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S100 and NSE in blood. J Cardiothorac Vasc Anaesth 9, 1 - 7

Kato K, Kimura S (1985): S100a protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochem Biophys Acta* 842(2-3), 146 - 150

Kiechl S, Traindl O (2003): Prävention des Schlaganfalls. *Wien Med Wochenschr* 153 (1-2), 6-13

Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS (1996): Serial measurements of interleukin-6, transforming growth factor- β and protein S-100 in patients with acute stroke. *Stroke* 27, 1553 - 1557

Kimura S, Kato K, Sema R, Isobe T (1984): Regional distribution of S100a, S100b and S100c in the bovine nervous tissue determined with a sensitive enzyme immunoassay system. *Neurochem Int* 6, 513 - 518

Kindblom LG, Lodding P, Rosengren L, Baudier J, Haglik K (1984): S100 protein in melanocytic tumors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 92, 219 - 230

Klatzko I (1985): Brain oedema following brain ischemia and the influence of therapy. *Br J Anaesth* 57, 18 - 22

König W (2003): Global cardiovascular risk assessment: improving strategies in patients at intermediate risk. *Int J Pract* 137, 34 - 43, Suppl.

Kogure K, Kato H: Neurochemistry of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM: Stroke, pathophysiology, diagnosis and management. Churchill Livingstone, New York 1992, 69 - 101

Kolominsky-Rabas P L, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR (1998): A prospective communitybased study of stroke in Germany the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29 (12), 2501 - 2506

Krieger D, Adams HP, Rieke K (1993): Monitoring therapeutic efficacy of decompressive craniotomy in space occupying cerebellar infarcts using brain-stem auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88, 261 - 270

Mahoney FI, Barthel DW(1965): Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 14, 61 - 65

Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM (1999): Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 99, 178 - 182

Marler JR (1995): For the ninds-study group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581 - 1587.

Masuhr KF, Neumann M: Neurologie. 5. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2004

Mergenthaler P, Dirnagl G, Meisel A (2004): Pathophysiology of stroke. Lessons from animal models. *Metab Brain Dis* 19(3-4), 151 – 167

Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M (1997): S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 28, 1956 - 1960

Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, Tali E, Nguyen H et al (1995): Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 26, 807 - 812

Moore BW (1965): A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 19, 739 - 744

Moulin T, Cattin Ft, Crepin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, Viel JF, Rumbach L, Bonneville JF (1996): Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 47, 366 - 375

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L (2006): Monitoring in acute cerebral infarction. *Tidsskr. Nor Laegeforen* 126(4): 444 - 446

National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995): Tissue plasminogen activator for acute stroke. *N Engl J Med* 333, 1581 - 1587

Neumann-Haefelin T, Kastrup A, de Crespigny A, Yenari MA, Ringer T, Sun GH, Moseley ME (2000): Serial MRI after transient focal cerebral ischemia in rats dynamics of tissue injury, blood-brain barrier damage, and edema formation. *Stroke* 31, 1965 - 1973

Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A (1986): Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clin Chim Acta* 155(2), 143 - 150

Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Choi YC, Kim WJ (2003): Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Arch Neurol* 60:37 - 41

Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel Hartvig I, Esscher T, Pahlmann S (1987): S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18, 911 - 918

Raabe A, Seifert V, (1999): Fatal secondary increase in serum A-100B protein after severe head injury. Report of three cases. *J Neurosurg* 91, 875 - 877

Ranking J (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60, II: prognosis. *Scott Med J* 2, 200 - 215

Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, Laskowitz DT, Valkirs GE, Buechler KF (2003): Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 49(10): 1733 - 1739

Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, Higashida RT, Kase C, Schulz GA, Lu Y, First CM (2002): Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 33: 1557 - 1567

Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P (1998): Low Circulating Folate and Vitamin B6 Concentrations Risk Factors for Stroke, Peripheral Vascular Disease, and Coronary Artery Disease. *Circulation* 97, 437 - 443

Röther J, Gass A, Busch E (1999): Diffusion and perfusion-weighted MRI in cerebral ischemia – Part 1: Results of animal experiments. *Akt Neurol* 26, 300 - 308

Röther J, Schellinger PD, Gass A (2002): Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke < 6 hours. *Stroke* 33(10): 2438 - 2445

Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A (2007): Heart disease and stroke statistics: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115, 69 - 171

Saver J (2006): Time is brain-quantified. *Stroke* 37: 263 - 266

Schäfer BW, Heizmann CW (1996): The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 21(4), 134 - 140

Schlaug G, Benefield BS, Baird AE, Siewert B, Lövblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S (1999): The ischemic penumbra Operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 53, 1528

Shimizu A, Suzuki F, Kato K (1983): Charakterisation of $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$ and $\alpha\gamma$ human enolase isoenzymes and preparation of hybrid enolase ($\alpha\gamma$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$) from homodimeric forms. *Biochem Biophys Acta* 748, 278 - 284

Siesjö BK (1984): Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 60, 883 - 908

Sindic CJ, Chalon MP, Cambiaso CL, Laterre EC, Masson PL (1982): Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45, 1130 – 1135

Statistisches Bundesamt Deutschland (2001): Deutsche Todesursachenstatistik 2001, (www.destatis.de)

Sugimura K, Haimoto H, Nagura H, Kato K, Takahashi A. (1989): Immunohistochemical differential distribution of S-100 alpha and S-100 beta in the peripheral nervous system of the rat. *Muscle Nerve*. 11, 929 - 935

Summer MM, Ozdemir I, Tascilar N (2003): Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 107(4): 276 - 280

Suzuki F, Umeda Y, Kato K (1983): Rat brain enolase isoenzymes. Purification of three forms of enolase. *J Biochem* 87, 1587 - 1594

Taylor TN, Davis P H, Torner J C, Holmes J, Meyer J W, Jacobson M F (1996): Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 27 (9), 1459 - 1466

Tourdias T, Dousset V, Sibon I, Pele E, Menegon P, Asselineau J, Pachai C, Rouanet F, Robinson P, Chene G (2007): Magnetization transfer imaging shows tissue abnormalities in the reversible penumbra. *Stroke* 38 (12), 3165 - 3171

Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E (1989): S100 a0 protein in blood and urine during open heart surgery. *Clin Chem* 35, 1942 - 1944

Vanstapel MJ, Gatter KC, de Wolf Peeters C et al (1986): New sites of human S100 immunoreactivity detected with monoclonal antibodies. *Am J Clin Pathol* 85, 160 - 168

Wald DS, Law M, Morris JK (2002): Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325, 1202

Wall SD, Brant-Zawadzki M, Jeffrey RB, Barnes B (1982): High frequency CT findings within 24 hours after cerebral infarction. *AJR* 138, 307 - 311

Waterloo K, Ingebrigsten T, Romner B (1997): Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir* 139, 26 - 32

Weih M, MullerNordhorn J, Amberger N, Masuhr F, Lurtzing F, Dreier JP, Hetzel A (2004): Risk factors in ischemic stroke. Review of evidence in primary prevention. *Nervenarzt* 75 (4), 324 - 335

Widman R, Miyazawa T, Hossmann KA (1993): Protective effects of hypothermia on hippocampal injury after 30 minutes of focal brain ischemia in rats is mediated by postischemic recovery of protein synthesis. *J Neurochem* 61, 200 - 209

Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath P (2004): High Blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. *Hypertension* 43: 18 - 24

Wold F: *The Enzymes*. Volume 1.: Academic press, New York 1971, 499 - 538

Wunderlich MT, Ebert AT, Kratz T, Görtler M, Jost ST, Herrmann M (1999): The early neurobehavioral outcome after stroke is related to the release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 30, 1190 – 1195

Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W (1995): The S100 protein family: History, function and expression. *Brain Res Bull* 37(4), 417 - 429