

Aus dem Institut für Neuroradiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor:
Prof. Dr. med. D. Petersen

D i e S - 1 0 0 B - P r o t e i n
P l a s m a k o n z e n t r a t i o n a l s
I n d i k a t o r d e r A u s d e h n u n g e i n e s
i s c h ä m i s c h e n z e r e b r a l e n
I n s u l t e s

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von:
Christine Jahr, geb. Friedrich
aus Reinbek

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Missler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Henry F.H. Halm

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2008

zum Druck genehmigt, Lübeck, den 23.01.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meinen lieben Eltern

1	Einleitung und Zielsetzung	4
1.1	Der Schlaganfall.....	5
1.1.1	Epidemiologie des Schlaganfalls	5
1.1.2	Pathophysiologie, Ätiologie und Symptomatik	7
1.1.3	Diagnostik	16
1.1.4	Therapie	19
1.2	Neuronale Strukturproteine	26
1.2.1	S-100B-Protein.....	26
1.2.2	GFAP (glial fibrillary acidic protein).....	32
1.2.3	NSE (neuron-specific enolase).....	33
1.2.4	MBP (myelin basic protein).....	34
2	Material und Methoden	37
2.1	S-100B-Protein-Assay	37
2.1.1	Materialien und Geräte.....	37
2.1.2	Chemikalien und Antikörper.....	38
2.1.3	Assay-Schema	40
2.1.4	Validierung des Assays.....	41
2.2	Statistische Methoden	42
2.3	Patientenrekrutierung	43
2.4	Probengewinnung und -verarbeitung	44
2.5	Computertomographie und Volumetrie	44
2.5.1	Validierung der CT-Volumenmessung	47
2.6	Klinischer Verlauf (Outcome).....	48
2.6.1	Glasgow outcome scale (GOS).....	48
2.6.2	Activities of daily living (ADL).....	49
3	Ergebnisse.....	50
3.1	Patienten.....	50

3.2 Daten des S-100B-Protein DELFIA-Assays	50
3.2.1 Wiederfindung	50
3.2.2 Untere Nachweisgrenze, Standardkurve	51
3.2.3 Referenzwerte	52
3.2.4 Präzisionsprofile.....	52
3.3 S-100B-Protein Plasmaspiegelverlauf nach einem Infarkt	53
3.4 Volumenmessung anhand der Computertomographie	55
3.5 Klinischer Verlauf und Outcome nach einem Infarkt	56
3.6 Korrelationen.....	59
3.6.1 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zu Infarktvolumen.....	59
3.6.2 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zur Aufnahmeklassifikation (ADL)	60
3.6.3 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zur Entlassungsklassifikation (ADL)	61
3.6.4 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zum Langzeit-Outcome (GOS)	62
3.6.5 Verhältnis von kumuliertem S-100B-Protein Plasmaspiegel zum Infarktvolumen.....	64
3.6.6 Verhältnis von kumuliertem S-100B-Protein Plasmaspiegel zur Entlassungsklassifikation (ADL)	64
3.6.7 Verhältnis von kumuliertem S-100B-Protein Plasmaspiegel zum Langzeit-Outcome.....	64
3.6.8 Verhältnis von Infarktvolumen zur Aufnahmeklassifikation (ADL).....	64
3.6.9 Verhältnis von Infarktvolumen zur Entlassungsklassifikation (ADL).....	65
3.6.10 Verhältnis von Infarktvolumen zum Langzeit-Outcome (GOS).....	66
3.6.11 Zusammenfassung der Korrelationsergebnisse	68
4 Diskussion	69

5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	74
7	Abbildungsverzeichnis	86
8	Tabellenverzeichnis	88
9	Abkürzungsverzeichnis	89
10	Danksagungen	90
11	Lebenslauf.....	91

1 Einleitung und Zielsetzung

Der Schlaganfall stellt ein klinisch häufiges und damit wichtiges Ereignis dar, dessen Behandlung noch immer Probleme aufwirft. Daher führt der Schlaganfall oft nur zur Defektheilung. Ringelstein beschreibt, dass nach einem Schlaganfall nur 10% der Patienten wieder voll arbeitsfähig werden (106). Ein anderer Autor geht von 50% arbeitsunfähigen Patienten nach einem Schlaganfallereignis aus (102). Die Allgemeinen Ortskrankenkassen registrierten 1997 für Krankheiten des zerebrovaskulären Systems bei den Pflichtversicherten (ohne Rentner) pro Fall eine mittlere Dauer der Arbeitsunfähigkeit von 81,2 bzw. 89,6 Tagen (West bzw. Ost) für Männer und 71,1 bzw. 78,9 Tagen für Frauen (120). In 1998 zählte der Verband deutscher Rentenversicherungsträger in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt knapp 10.000 Zugänge an Renten (6.866 Männer, 2.669 Frauen) wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit aufgrund zerebrovaskulärer Erkrankungen (126). Damit stellt der Schlaganfall auch eine sozialmedizinisch bedeutungsvolle Erkrankung dar. Die direkten Kosten zur Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen beliefen sich 2002 auf ca. 7,8 Mrd. Euro. Das entsprach etwa 3,5% der gesamten direkten Gesundheitskosten, die sich aus den Kosten für ambulante und stationäre Behandlung sowie für Gesundheitsgüter berechnen. Fünf Mrd. Euro entfielen davon auf die stationäre und teilstationäre Versorgung (124). Nicht mit berücksichtigt sind hier die Kosten, die durch verlorene Erwerbstätigkeitsjahre entstehen. Eine Erlanger Arbeitsgruppe hat unter anderem die durchschnittlichen Kosten ermittelt, die für die Behandlung eines Patienten im ersten Jahr nach einem Erstereignis eines ischämischen Insultes entstehen. Im Mittel waren dies für das erste Jahr € 18.517, für die nächsten vier Folgejahre jeweils durchschnittlich € 5.479 (75). In der Todesursachenstatistik nimmt der Schlaganfall den dritten Platz nach der koronaren Herzkrankheit und den Malignomen ein. In 1992 sind in der Bundesrepublik Deutschland von insgesamt 885.443 Toten 106.631 (12,0%) an zerebralen Zirkulationsstörungen gestorben. An den übrigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind 37,3% verstorben und an den Folgen bösartiger Neubildungen 24%. Im Jahr 1998 starben in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt 852.382 Menschen. 90.194 (10,6%) davon starben an zerebrovaskulären Erkrankungen, 321.210 (37,7%) an den übrigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und 212.748 (25,0%) an den Folgen bösartiger Neubildungen (125). 2003 waren es bei insgesamt 853.946 Toten 75.114 (8,8%) Menschen, die an zerebralen Zirkulationsstörungen verstorben sind. An den übrigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen starben 2002 321.508 (37,7%) Menschen und an den Folgen bösartiger Neubildungen 209.255 (24,5%) Menschen (121).

Der Schlaganfall gehört außerdem zu den häufigsten Ursachen für die Invalidität im höheren Alter.

In der Literatur findet man eine Fülle von Arbeiten, die belegen, dass die Messung des S-100B-Proteins im Liquor einen Anhalt über das Ausmaß eines entstandenen ZNS-Schadens gibt (6, 15, 40, 50, 78, 85, 87, 92, 93, 98, 99, 100, 119). Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob der S-100B-Protein Plasmaspiegel zu der Infarktgröße und zu dem Outcome von Patienten mit ischämischen zerebralen Insulten korreliert.

1.1 Der Schlaganfall

Was man im allgemeinen Sprachgebrauch als Schlaganfall bezeichnet, wird pathophysiologisch grob in zwei Kategorien unterteilt: Auf der einen Seite steht die intrakranielle Blutung, die sowohl epi- oder subdural, subarachnoidal als auch intrazerebral lokalisiert sein kann, auf der anderen Seite die zerebrale Ischämie, also der Hirninfarkt. Die Angaben über den Anteil der Hämorrhagien an der Gesamtheit der Schlaganfälle schwanken zwischen 8% und 20% (77, 102, 118, 123, 135).

Von den Hämorrhagien werden bis zu 80% durch Rhexisblutungen aus Mikroaneurysmen infolge langjährigem Hypertonus ausgelöst (sogen. hypertone Massenblutungen) (107). Andere Ursachen sind Gefäßmissbildungen und Gerinnungsstörungen. Ferner bluten ca. 5% aller Hirntumore (107). Mit ca. 60% aller Hämatome und ca. 70% der hypertonen Massenblutungen bilden die Stammganglien die Hauptlokalisation für Hirnblutungen. Die Letalität liegt hier bei ca. 70% (107). Lobärhämatome, die etwa 24 bis 40% aller Hämatome ausmachen, haben ihren Ausgangspunkt an der Rinden-Mark-Grenze und dehnen sich im subkortikalen Marklager aus. Sie zeichnen sich durch eine eher uneinheitliche Ätiologie und eine günstige Prognose aus. Ferner gibt es Kleinhirnhämatome, die ca. 10% aller Hirnblutungen ausmachen, meist hypertoner Genese sind und häufig in den vierten Ventrikel einbluten und Hirnstammlutungen, die in ca. 5% aller Hämatome vorkommen und eine Letalität von ca. 70 bis 80 % haben (107).

1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Die Inzidenz des Schlaganfalls wird in einer internationalen WHO-Studie von 1985 bis 1987 für Populationen im Alter zwischen 35 und 64 Jahren in Deutschland mit Werten zwischen 58 und 167 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben (132). Danach ist die Inzidenz bei Männern mit Werten von 137 bis 167 pro 100.000 Einwohner und Jahr deutlich höher als bei Frauen, wo sie Werte zwischen 58 und 102 pro 100.000 Einwohner und Jahr annimmt. Nach den Daten des Statistischen

Bundesamtes erkranken zwischen 35 und 75 Jahren mehr Männer als Frauen, was sich in der Altersgruppe der über 75-jährigen umkehrt. Aufgrund der allgemein höheren Lebenserwartung von Frauen erkranken insgesamt jedoch mehr Frauen an einem zerebralen Insult (123). Bei ca. 20% der zerebralen Insulte handelt es sich nicht um das erste Schlaganfallereignis (132). Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu. Bei den 35- bis 44-jährigen liegt die Inzidenz zwischen 11 und 27 pro 100.000 Einwohner und Jahr, wogegen sie bei den 55- bis 64-jährigen Werte zwischen 239 und 300 pro 100.000 Einwohner und Jahr annimmt (132). In einer Studie, die sich auf Zahlen aus Schlaganfall-Registern in der damaligen DDR bezieht, sind für 1985 bis 1988 Inzidenzraten von 90,2 für Männer und 51,0 für Frauen jeweils im Alter von 25 bis 64 Jahren und jeweils pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben. Für die Altersgruppe der 65- bis 74-jährigen sind Werte von 711,4 für Männer und 506,3 für Frauen jeweils pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben (25). Die Erlanger Arbeitsgruppe um Kolominsky-Rabas hat alle innerhalb von 5 Jahren in der Stadt Erlangen wegen eines Erstereignisses eines ischämischen Insultes behandelten Patienten erfasst und nachuntersucht. Sie fanden für den ischämischen Insult als Erstereignis über alle Altersgruppen eine Inzidenz von 132 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Auch in dieser Studie stieg die Inzidenz deutlich mit steigendem Lebensalter an. Bei den unter 35-jährigen lag sie bei knapp vier pro 100.000 Einwohner und Jahr und bei den über 85-jährigen bei 1153 pro 100.000 Einwohner und Jahr (77). In der Bundesrepublik Deutschland sind 2004 bei einer Gesamtbevölkerungszahl von 82.532.000 Einwohnern 359.743 Patienten aufgrund zerebrovaskulärer Krankheiten im Krankenhaus behandelt worden (122). Berücksichtigt man die Tatsache, dass ca. 95-98% der Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, im Krankenhaus behandelt werden (75, 123), ergibt sich für 2004 eine Inzidenz von ca. 225 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland.

Die Letalität liegt nach der WHO-Studie in Deutschland zwischen 16 und 36% bei den Männern und zwischen 23 und 36% bei den Frauen (132). Ringelstein gibt eine Letalität von 8 bis 24% an (106). Ähnliche Angaben mit Werten zwischen 5 und 25% macht das Statistische Bundesamt (123). In den von Kolominsky-Rabas untersuchten Patienten lag die 2-Jahres-Überlebensrate über alle ischämischen Insulte bei 68%. Mit 55% am niedrigsten war sie bei Patienten mit einem kardioembolischen Insult (77).

Eine amerikanische Gruppe hat anhand von knapp 50.000 Patienten, die 1991 einen zerebralen ischämischen Insult erlitten hatten, eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 56,7% bei Patienten festgestellt, die in den vier vorhergehenden Jahren keinen weiteren Hirninfarkt gehabt haben. Knapp 5.000 (10%) der 50.000 Patienten

hatten in den vier Jahren vor 1991 bereits einen oder mehrere weitere Hirninfarkte. Von ihnen lebten 24 Monate später noch 48,3% (113).

Die finnische Gruppe der WHO-Studie hat in den Jahren 1983 bis 1992 eine Abnahme der Inzidenz pro Jahr um 1,7% bei den Männern und um 2,2% bei den Frauen festgestellt. Die Letalität sank im gleichen Zeitraum pro Jahr um 5,2% bei den Männern und um 4,7% bei den Frauen (134).

1.1.2 Pathophysiologie, Ätiologie und Symptomatik

Pathophysiologisch kann man mehrere Arten von zerebraler Ischämie unterscheiden, die weiter unten aufgeführt sind, bei denen ätiologisch die Arterio- und Arteriolsklerose mit ihren bekannten Hauptrisikofaktoren im Vordergrund steht. Ein arterieller Hypertonus erhöht die Inzidenz des Schlaganfalls um den Faktor vier bis acht im Vergleich zu Normotonikern gleichen Alters (102). Fast die Hälfte aller Schlaganfälle bei Hypertonikern sind auf einen unzureichend eingestellten Blutdruck zurückzuführen (51). Weitere wichtige Risikofaktoren sind beispielsweise Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie oder Nikotinabusus (39, 77). Die Einbeziehung der Risikofaktoren spielt bei der Therapie sowie der Primär- und Sekundärprävention eine entscheidende Rolle (s. auch Kapitel 1.1.4). So reduziert beispielsweise die mittlere Reduktion des diastolischen Blutdrucks um 5 mmHg das Schlaganfallrisiko um 30-40% oder die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg das Schlaganfallrisiko um fast 50% (51).

Die zerebrale Ischämie äußert sich durch ein plötzlich auftretendes, fokales neurologisches Defizit mit oder ohne Bewusstseinsstörung. Bildet sich die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden vollständig zurück, handelt es sich definitionsgemäß um eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) (106). Das Gewebe ist nur reversibel geschädigt worden. In 80% bilden sich hierbei die Symptome schon innerhalb von 30 Minuten zurück (102).

1.1.2.1 Pathophysiologie

Das menschliche Gehirn hat einen Anteil von ca. 2% der Gesamtkörpermasse, benötigt aber ca. 20% des Herzzeitvolumens, was einem Wert von ca. 0,5 ml Blut/g Hirngewebe/min entspricht, um seinen Sauerstoff- und Energiebedarf ausreichend zu decken (49). Unter physiologischen Bedingungen ist die Hirndurchblutung durch Adaptation der Gefäße weitestgehend unabhängig vom Perfusionsdruck. Dieser Bereich der Autoregulation liegt zwischen systemischen Blutdrücken von ca. 60 bis 160 mmHg. Bei Patienten mit chronischem arteriellen Hypertonus ist er zu höheren Werten hin verschoben. In der Akutphase eines Schlaganfalls ist diese Autoregulation fokal oder

für das ganze Gehirn gestört, so dass dann die Hirndurchblutung unmittelbar vom Perfusionsdruck abhängt (51). Dies spielt wiederum bei der Therapie von Schlaganfällen und hier insbesondere in der Blutdruckeinstellung eine entscheidende Rolle (s. auch Kapitel 1.1.4).

Beim Auftreten von Ischämien konnten tierexperimentell zwei Schwellenwerte reduzierten Blutflusses definiert werden: Bei Unterschreiten des ersten, der bei einem Abfall des Blutflusses auf etwa 40% des Normalwertes liegt, kommt es zum Funktionsausfall und bei Unterschreiten des zweiten, der bei einem Abfall auf etwa 20% des Normalwertes liegt, zum Strukturausfall des Nervengewebes. Der Funktionsausfall äußert sich im elektrischen Ausfall von Nervenzellen, während beim Strukturausfall ein Zusammenbruch des Membranpotentials und damit eine Schädigung der Membranintegrität zu beobachten ist (49). In Gewebiszonen mit einem Blutfluss unterhalb des Schwellenwertes für die strukturelle Integrität kommt es innerhalb einer Stunde zu irreversiblen Zellschädigungen mit Untergang aller zellulären Elemente. Diese Zonen bilden das nekrotische Kerngebiet des zerebralen Infarktes. Sie sind umgeben von Zonen, deren Durchblutung zwischen den beiden Schwellenwerten liegt. Hier ist der Funktionsstoffwechsel erloschen, der Strukturstoffwechsel jedoch noch erhalten, so dass dieses Gewebe potentiell wiederbelebbar ist. Für diese Gewebiszonen ist der Begriff der ischämischen Penumbra eingeführt worden. Es wird von einer revitalisierbaren Penumbra-region bei Verbesserung des Blutflusses innerhalb von ca. 6 Stunden ausgegangen (49, 53). Dieser Grenzwert gewinnt im Zusammenhang mit dem therapeutischen Vorgehen an Bedeutung. Die Zonen unterschiedlich eingeschränkter Durchblutung sind natürlich nicht nur rein örtlich, sondern auch im zeitlichen Verlauf als variabel zu betrachten.

Auf metabolischer und molekularer Ebene von zerebralen Ischämiefolgen lassen sich verschiedene, im folgenden erläuterte Schädigungsmechanismen beobachten, die zueinander in einem Bedingungsgefüge stehen, das nicht einer einzelnen Schädigungskaskade entspricht, sondern vielmehr einem Netzwerk sich gegenseitig beeinflussender und auch überschneidender Kaskaden gleicht. Als erste direkte Ischämiefolge kommt es zu einem akuten Energiemangel in Form einer ATP-Abnahme. Bereits nach 15 Sekunden Durchblutungsunterbrechung sind die Energievorräte in Form von ATP vollständig verbraucht (49, 53). Dadurch kommt es zu einer Wiederaufnahmestörung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat im Bereich der Präsynapse und der Gliazellen und zu einer vermehrten Freisetzung von Glutamat durch Funktionsstörungen der ATP-abhängigen Ionenpumpen. Die hohe extrazelluläre Glutamatkonzentration führt über verschiedene Mechanismen zu einer Kalziumüberladung der Zelle, was seinerseits zu sekundären Zellschäden führt. Unter anderem kommt es zu NO-

Synthesesteigerungen, zur Bildung freier Radikale und zu Genexpressionsveränderungen. Die Bildung freier Radikale hat letztlich die Auflösung der Zellmembranen bereits nach ca. einer bis drei Stunden nach Beginn der vollständigen Ischämie zur Folge (49). Diese Schäden treten nicht nur an den Neuronen, sondern auch an den Glia- und Endothelzellen auf. Stickstoffmonoxyd (NO) führt zudem zu einer Dilatation der Gefäße. Zusätzlich kommt es zu einer durch endotheliale Adhäsionsmoleküle vermittelten Inflammationsreaktion und zur Leukozytenaktivierung, was die Endothelleckage und damit das Ödem verstärkt. Die Leukozyten koppeln an das Endothel, woraufhin es zu einer Transmigration in das perivaskuläre Gewebe kommt. Weiterhin kommt es zu einer Zerstörung der Basalmembran der mikrovaskulären Strukturen und konsekutiv zur Extravasation von Plasmabestandteilen und zu Blutungen.

Auf morphologischer Ebene führt eine zerebrale Ischämie letztendlich über die oben beschriebenen Mechanismen zu einem irreversiblen Untergang aller zellulären Elemente im nekrotischen Kerngebiet eines zerebralen Infarktes. Es entsteht eine Kolliquationsnekrose, die sich schematisch in drei Stadien einteilen lässt. Im ersten Stadium der Nekrose und Demarkation demarkiert sich das irreversibel geschädigte Gewebe und wird von einem Saum spongiös aufgelockerten Gewebes umgeben. Nach etwa zwei Tagen wandern Makrophagen in das Nekrosegebiet ein und phagozytieren die Bestandteile der zellulären Elemente des nekrotischen Kerngebietes. Die Vakuolen dieser Makrophagen sind daher sehr lipidhaltig, weshalb die Makrophagen auch Fettkörnchenzellen genannt werden. Dieses zweite Stadium der Resorption und Abräumung ist zwischen zwei und 14 Tagen lang. In diesem Stadium erscheint das Gewebe makroskopisch verflüssigt. Es geht in das Organisations- und Zystenbildungsstadium über, welches bis zu 8 Wochen lang ist. Es ist durch das Einsprossen von Kapillaren in das geschädigte Gebiet gekennzeichnet. Hier sammeln sich die abtransportierenden Makrophagen an, die das nekrotische Gewebe abräumen. Die so entstandene Höhle wird schließlich mit kollagenem Bindegewebe abgedeckt (116).

1.1.2.2 Ätiologie

Prinzipiell werden in der Literatur zwei große Kategorien der Genese eines ischämischen zerebralen Insultes beschrieben: der thromboembolisch verursachte Insult und der hämodynamisch verursachte Insult. Die folgende Abbildung gibt eine grobe Übersicht über die verschiedenen Infarktmuster, wie sie in der bildgebenden Diagnostik zu erfassen sind (nach der Ätiopathogenese gegliedert).

Abbildung 1 aus (105, 106): Infarktmuster



Abbildung 1 aus (105, 106): Ätiopathogenetisch differenzierbare Infarktmuster im Computertomogramm des Großhirns.

a Zerebrale Mikroangiopathien führen zum Status lacunaris mit multiplen, bis zu 1,5 cm großen, subkortikalen Infarkten und/oder zum Vollbild der sog. subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE), bei der eine ischämisch hypoxische, fleckförmig konfluierende Marklagerschädigung hinzukommt oder dominiert.

b Hämodynamisch verursachte, extraterritoriale Infarkte liegen in den Endstromarealen der langen penetrierenden Markarterien („letzte Wiesen“) oder in den Grenzzonen zwischen Anterior- und Mediaterritorium oder Posterior- und Mediaterritorium („watershed infarctions“)

c Territoriale Infarkte entstehen durch thromboembolischen Verschluss der das infarzierte Areal unmittelbar versorgenden Piaarterie. Je nach Kaliber des betroffenen Gefäßes variiert die Größe des resultierenden Infarkts. Zusätzlich wird die Ausdehnung der Läsion von der Verfügbarkeit leptomeningealer Anastomosen an der Hirnoberfläche modifiziert. Große Stammganglieninfarkte („large striatocapsular infarctions“) sind als subkortikale Variante eines Territorialinfarkts aufzufassen.

d Bilateral symmetrische Läsionen nach globaler hypoxisch ischämischer Hirnschädigung.

Im klinischen Alltag lässt sich die Pathogenese eines ischämischen Insultes nicht immer vollständig klären. Bei ein und demselben Patienten können Überschneidungen zwischen beiden Formen vorliegen. Auch die bildgebenden Verfahren erreichen in der Unterscheidung nach Ätiopathogenese eines ischämischen Insultes auch aufgrund von interindividuellen Schwankungen in der Gefäßversorgung keine Spezifität von 100% (80, 95). Auswertungen der Datenbank der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe haben gezeigt, dass in knapp 23% aller ischämischen Insulte die Ursache unklar bleibt. Teilweise (in 5%) wurde die Diagnostik nicht komplett abgeschlossen, in 7% der ischämischen Insulte wurden mehrere konkurrierende Ursachen diagnostiziert und in 17,5% blieb die Ursache trotz umfangreicher Diagnostik weiterhin unklar (39).

Dennoch wird im folgenden streng nach thromboembolisch und hämodynamisch verursachten Insulten unterschieden.

1.1.2.2.1 Thromboembolisch verursachte Infarkte

Etwa 90% aller ischämischen zerebralen Insulte haben einen thrombotischen oder embolischen Verschluss einer zerebralen Arterie als Ursache (49, 133). Eine reine Embolie kommt in etwa 30% aller ischämischen zerebralen Insulte vor und stellt damit die häufigste Ursache eines Hirninfarktes dar (102). Sie kann in zwei Kategorien unterteilt werden. Auf der einen Seite ist die kardiale Embolie bei kongenitalen oder erworbenen Klappenvitien oder als Folge der koronaren Herzkrankheit zu nennen. Neuere Auswertungen der Datenbank der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe ergaben, dass die kardiale Embolie mit knapp 26% die häufigste Ursache eines ischämischen Insultes ist (39). Durch Klappenvitien entstehen unphysiologische Strömungsverhältnisse und damit verbunden Turbulenzen im Blutstrom, was zur Bildung von wandständigen Thromben führen kann. Wandständige Thromben entstehen auch in auf dem Boden von Herzinfarkten entstandenen Herzwandaneurysmen oder an Stellen lokaler Wandbewegungsstörungen, die ebenfalls meist auf eine bestehende koronare Herzerkrankung zurückzuführen sind. Außerdem entstehen unphysiologische Strömungsverhältnisse und damit Thromben beim Vorliegen von Herzrhythmusstörungen (z. B. absolute Arrhythmie), wie sie sowohl bei der koronaren Herzkrankheit, als auch bei einigen Klappenvitien vorkommen. Diese Thromben können dann mit dem Blutstrom in die Peripherie und vor allem ins Gehirn geschwemmt werden und dort zu Ischämien führen. Selten können außerdem bei offensichtlichen oder okkulten Rechts-Links-Shunts (z. B. persistierendes offenes Foramen ovale) Hirninfarkte durch transkardiale „paradoxe“ Embolien bei entsprechenden Erkrankungen im venösen System entstehen. Aber auch eine Endokarditis kann eine Embolie verursachen, wenn Teile der bakteriellen Klappenvegetationen mit dem Blutstrom mitgerissen werden. Auf der anderen Seite führt die Makroangiopathie in den großen Arterien wie der Aorta oder den Carotiden und dort vorzugsweise an deren Bifurkation zu arteriosklerotischen Plaques. Auf diesen Plaques lagert sich thrombotisches Material an, welches vom Blutstrom in die Peripherie geschwemmt wird und dort zu sogenannten arterio-arteriellen Embolien führt. Arteriosklerose der großen Arterien ist nach den Auswertungen der Datenbank der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe mit knapp 21% nach der kardialen Embolie die zweithäufigste Ursache für einen ischämischen Insult (39). Hier wurden jedoch die in Kapitel 1.1.2.2.2 beschriebenen hämodynamisch verursachten Infarkte hinzugezählt, da hier eine klinische Einteilung angewendet wurde, die in der ausführlichen Diagnostik nachgewiesenen Pathologien mit deren therapeutischer Relevanz berücksichtigt (2).

Häufig sorgt die körpereigene Fibrinolyse zu einer Auflösung der Thromben, bevor es zu den oben beschriebenen strukturellen Hirnschäden kommt. Reicht die körpereigene Fibrinolyse nicht aus, führen thromboembolische Verschlüsse von hirnversorgenden Arterien in den entsprechenden Versorgungsgebieten zu Territorialinfarkten. Von entscheidender Bedeutung für die Größe und damit auch für die Prognose des Infarktes sind auch die zerebrale Perfusionsreserve und damit ebenfalls die Hämodynamik. Diese korreliert eher nicht mit dem Grad der eventuell vorhandenen Stenosen in den proximalen Gefäßen, sondern mit dem Grad der Kollateralisierung (103). Der Circulus arteriosus Willisii ist intraindividuell sehr unterschiedlich ausgebildet. Hierüber erfolgt die primäre intrakranielle Kollateralisierung. Zusätzlich können natürlich auch hier durch arteriosklerotische Veränderungen bereits weitere Stenosen vorhanden sein. Ist die Effizienz dieser Kollateralisierung bei vorgeschalteten arteriosklerotischen Stenosen nicht mehr ausreichend, können sich weitere wichtige Kollateralen über die Arteria ophtalmica sowie über leptomeningeale Anastomosen ausbilden. In der Regel ist die zerebrale Reservefähigkeit dann bereits stark eingeschränkt, so dass eine Dilatation dieser Gefäße als Reaktion auf eine zusätzliche Thrombembolie nicht mehr möglich ist, und die Ausdehnung des ischämischen Gebietes relativ groß ist.

Mikroangiopathische Veränderungen (small vessel disease) treten meist im Rahmen einer allgemeinen, hypertoniebedingten Arterio- und Arteriolsklerose auf. Die Daten der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe geben eine Häufigkeit von 20,5% aller ischämischen Insulte verursacht durch Mikroangiopathie an (39). Durch autochtone Thrombosen, die aufgrund einer Lipohyalinose der Tunica media entstehen, kommt es in den langen penetrierenden Mark- und Stammganglienarterien (Endarterien) zu lakunären Infarkten mit multiplen, subkortikal gelegenen Defekten (Lakunen) mit einem Durchmesser von zwei bis zehn Millimetern, die bevorzugt im Marklager, in den Stammganglien und im ventralen Hirnstamm auftreten. Konfluieren diese lakunären Infarkte, kann ein Status lacunaris als Endstadium entstehen. Kommt zu den lakunären Infarkten noch eine spongiöse Demyelinisierung des Marklagers hinzu, entsteht das Vollbild einer so genannten subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE), die im Computertomogramm als periventrikuläre Dichteminderung imponiert, die sich auf das gesamte Marklager der Großhirnhemisphären ausdehnen kann. In der Literatur wird diese Infarktform oft ätiopathogenetisch getrennt von den thromboembolisch und den hämodynamisch verursachten Infarkten betrachtet.

Im jüngeren und mittleren Lebensalter sind auch Dissektionen der extrakraniellen oder auch intrakraniellen Gefäße für ischämische Insulte als Ursache in Betracht zu ziehen. Diese entstehen spontan oder traumatisch. Die spontan entstandenen Dissekte sind auf eine vermutlich genetisch bedingte ideopathische Medianekrose oder auf eine

fibromuskuläre Dysplasie, eine seltene, vermutlich ebenfalls genetisch bedingte Gefäßerkrankung (13, 38, 41, 115), bei der eine Intimahyperplasie besteht, zurückzuführen. Traumatisch entstehen Dissektionen durch Intimaeinrisse und der folgenden flap-Bildung mit Ausbildung eines falschen Gefäßbettes zwischen der Tunica media und adventitia infolge Überstreckungs-, Strangulations- oder Stoßverletzungen.

Recht seltene Ursachen für ischämische Insulte sind entzündliche Gefäßerkrankungen. Sie machen etwa 1 bis 2% der Schlaganfälle aus (106) und treten als Komplikation bei granulomatösen und eitrigen Meningitiden, als typische Begleiterkrankungen bei Kollagenosen, oder als eigenständige Immun-Vaskulitis auf.

Ferner führt eine globale ischämische Hirnschädigung zu bilateral symmetrischen Infarkten. Bei schweren Schädel-Hirn-Traumen oder schweren Hirnmassenblutungen entsteht die globale Ischämie über die Zwischenstufe des Hirnödems und der damit verbundenen intrakraniellen Drucksteigerung. Übersteigt der intrakranielle Druck den Perfusionsdruck, wird das Gehirn nicht mehr durchblutet, und es kommt zum dissoziierten Hirntod. Eine globale Ischämie des Gehirns kann auch bei Strangulationen entstehen.

1.1.2.2.2 Häodynamisch verursachte Infarkte

Wesentlich seltener als die thromboembolisch verursachten Infarkte treten häodynamisch verursachte Infarkte auf. Zu den häodynamisch verursachten Infarkten zählen die Endstrom- und die Grenzzoneninfarkte. Ringelstein gibt an, dass etwa 14,5% der Hirninfarkte häodynamisch verursacht sind. Etwa 88% davon seien Endstrominfarkte (105). Bladin et al. haben in einer Gruppe von 300 Patienten bei ca. 10% eine häodynamische Ursache für einen zerebralen ischämischen Insult beobachtet. Bei 93% dieser Patienten fanden sich im CT Grenzzoneninfarkte (14).

Als gemeinsame Endstrecke und unabdingbare Bedingung für die Entstehung dieser Infarktformen ist eine kritische Reduktion des Perfusionsdruckes in den peripheren Hirnarterien zu sehen. Unterschreitet der Perfusionsdruck bestimmte Grenzen (s. S. 7), führt dies bei so genannten Endstrominfarkten in von funktionellen Endarterien versorgten Hirnarealen, den so genannten „letzten Wiesen“, zu kleinen Läsionen, die meist einen Durchmesser kleiner als 2 cm haben, kettenförmig multilokulär angeordnet und streng subkortikal und supra- oder paraventrikulär im Marklager gelegen sind (95). Hier sind unter anderem die langen, nicht kollateralisierten Marklagerarterien, die Aa. lenticulostriatae betroffen. Diese Form von Infarkten lässt sich mit bildgebenden Verfahren nur schlecht von mikroangiopathischen Veränderungen abgrenzen.

Bei Grenzzoneninfarkten führt ein Absinken des Perfusionsdruckes in dem Grenzgebiet zwischen den Versorgungsterritorien der drei großen Hirnarterien zu kombiniert

kortikal und subkortikal gelegenen, solitären und meist keilförmigen Läsionen (95, 105).

Ursache eines reduzierten Perfusionsdruckes in den Hirnarterien ist eine systemische Hypotension meist kombiniert mit Stenosen in den vorgeschalteten größeren Gefäßen. Die systemische Hypotension wiederum wird durch einen Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Orthostase, verbunden mit diabetischer Dysautonomie oder iatrogen durch antihypertensive Therapie verursacht. Bladin et al. geben an, dass etwa zwei Drittel der Patienten zusätzlich Veränderungen an den Karotiden (Stenosen oder Verschlüsse, ein- oder beidseitig) haben (14).

Gerade bei hämodynamisch verursachten Infarkten ist die zerebrale Perfusionsreserve (s. S. 12) für die Ausbildung einer Ischämiezone ausschlaggebend (95, 103). Reiche et al. haben gezeigt, dass bei Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna ein- oder beidseitig die Perfusionsreserve nicht von dem Grad der Stenosen, sondern von der Art der Kollateralisierung abhängt (103). Bei einer Kollateralisierung von der kontralateralen Seite über den Circulus arteriosus Willisii ist in der Regel die zerebrale Perfusionsreserve lediglich bei höhergradigen kontralateralen Karotisstenosen eingeschränkt. Bei einer Kollateralisierung über den vertebrobasilären Stromkreislauf waren in dem Kollektiv von Reiche et al. keine Einschränkungen der Perfusionsreserve feststellbar gewesen. Reichen jedoch die Kollateralen über den Circulus arteriosus Willisii nicht aus, bilden sich in der Regel Anastomosen über die Arteria ophtalmica und leptomeningeale Arterien. Lagen solche so genannten sekundären Kollateralen vor, stellten Reiche et al. eine verminderte oder bereits ausgeschöpfte Perfusionsreserve fest (103).

1.1.2.3 Symptomatik

Klinisch-symptomatisch äußern sich die oben beschriebenen Veränderungen je nach deren Lokalisation und Ausdehnung. Allgemein kann gesagt werden, dass die Symptomatik um so schwerer ist, je weiter distal eine Schädigung im Gefäßverlauf vorliegt, da bei proximaleren Läsionen die Versorgung über Kollateralbildung leichter kompensiert werden kann. Generell gilt, dass je nach betroffenen Hirnarealen unterschiedliche neurologische Defizite zu beobachten sind. Wenn motorische Areale geschädigt werden, sind motorische Ausfälle zu erwarten. Analog sind bei Schädigung von sensiblen Arealen sensible Ausfälle zu beobachten. Besonders hervorzuheben sind hierbei sprachliche Defizite bei Schädigung eines oder beider Sprachzentren und Gesichtsfeldausfälle unterschiedlicher Ausprägung bei Schädigung der Sehrinde. Natürlich treten ebenfalls motorische oder sensible Ausfälle auf, wenn die entsprechenden verbindenden Leitungsbahnen geschädigt werden. Ferner können unterschiedliche

neuropsychologische Syndrome auftreten. Bei Schädigung der frontalen Hirnanteile können Änderungen der Persönlichkeit zu beobachten sein.

Es gibt unterschiedliche, für bestimmte Infarktformen typische Infarktsyndrome, die im folgenden erläutert werden:

Infarkte von Ästen der Arteria cerebri media führen bei Kortexbeteiligung zu kontralateralen, brachiofazial betonten motorischen, sensiblen oder sensomotorischen Hemiparesen. Außerdem können verschiedene Formen der Aphasien vorkommen - bei großen Infarkten auch eine globale Aphasie. Weiterhin sind unterschiedliche neuropsychologische Symptome des Frontal- und Parietallappens möglich. Infarkte von Ästen der Arteria cerebri media sind die häufigsten zerebralen Territorialinfarkte.

Betrifft der Infarkt Äste der Arteria choroidea anterior und damit Teile der Capsula interna, resultiert daraus in der Regel ebenfalls eine kontralaterale motorische oder sensible Halbseitensymptomatik. Da hier die Leitungsbahnen der Großhirnrinde auf sehr kleinem Raum verlaufen, haben solche kleinen Infarkte häufig größere neurologische Defizite zur Folge.

Infarkte der Arteria cerebri anterior führen zu einer kontralateralen, beinbetonten Hemiparese. Dieser Infarkttyp kommt in etwa 5% der zerebralen Insulte vor (102).

Okzipitallappeninfarkte sind Folge eines Verschlusses im Verlauf der Arteria cerebri posterior. Diese kommen in etwa 10% der zerebralen Gefäßinsulte vor (102). Dabei können kontralaterale, homonyme Quadranten- oder Hemianopsien entstehen.

Weitere Infarkte im hinteren Hirnkreislauf (vertebrobasiläre Insulte) können zu Kleinhirn- oder Hirnstammsymptomen führen. Ataxie, Dysarthrie, Intentionstremor und Nystagmus sind die typischen Kleinhirnsymptome. Hirnstamminfarkte können sehr klein und mit den bildgebenden Verfahren nicht immer nachweisbar sein, können aber große neurologische Defizite zur Folge haben, da sich hier, ähnlich wie in der Capsula interna, auf sehr engem Raum alle wichtigen Leitungsbahnen vom Großhirn in die Peripherie befinden. Klinisch können Bewusstseinsstörungen, bilaterale sensomotorische Paresen unter Mitbeteiligung der Hirnnerven, bilaterale Pyramidenbahnzeichen, Kopfschmerzen, Schwindel und Alternanssyndrome (klinisch ipsilaterale Hirnnervenausfälle durch Schädigung der entsprechenden Hirnnervenkerne und klinisch kontralaterale periphere Ausfälle durch Schädigung der langen Bahnen) vorliegen. Bei kleinen lakunären Hirnstamminfarkten tritt klinisch jedoch meist eine motorische oder sensible Halbseitensymptomatik auf. Akute Verschlüsse der Arteria basilaris sind sehr selten, verlaufen aber in ca. 90% der Fälle letal, da sie schnell zu einem kompletten Ausfall des Hirnstammes führen. Etwas häufiger sind atherothrombotische Verschlüsse, die ein progredient verlaufendes Bild mit allmählich zunehmenden neurologischen

Defiziten zeigen und trotz Therapieversuchen mit lokaler Thrombolyse (s. Kapitel 1.1.4) auch mit einer hohen Letalität von ca. 65% behaftet sind (30).

1.1.3 Diagnostik

Der neurologische Notfall äußert sich, wie in Kapitel 1.1.2.3 schon umfassend dargestellt, in plötzlich auftretender Bewusstseinsstörung und/oder plötzlich auftretenden fokalen neurologischen Defiziten. Um dann die klinische Verdachtsdiagnose ischämischer zerebraler Insult zu bestätigen, und vor allem um den wegen der therapeutischen Konsequenzen wichtigen Ausschluss einer intrakraniellen Blutung zu führen, wird in der Regel im Anschluss an die klinische Aufnahmeuntersuchung eine cranielle Computertomographie (CCT) durchgeführt. Hierbei sind Hämorrhagien, die als hyperdense Läsionen imponieren, schnell von ischämischen Läsionen abzugrenzen.

Die pathophysiologischen Veränderungen während und nach einer zerebralen Ischämie, wie sie in Kapitel 1.1.2.1 erläutert werden, führen dazu, dass die initiale CCT abhängig vom Untersuchungszeitpunkt und den pathophysiologischen Vorgängen, unterschiedliche Veränderungen aufweisen kann. Bereits zwei Stunden nach einem Hirninsult ist aufgrund eines linear ansteigenden Wassergehaltes des Gewebes um zwei bis drei Prozent in den ersten vier Stunden eine fokale verminderte Röntgenabsorption um ca. drei bis vier Hounsfield-Einheiten (HE) erkennbar (65). Das äußert sich in einer zunächst sehr diskreten Hypodensität der grauen Substanz. Im Falle eines Verschlusses der Arteria cerebri media führt dies dazu, dass der Linsenkern oder die Inselrinde zunehmend schlechter gegenüber der Capsula interna abzugrenzen sind. Bei einer Interpretation solcher Befunde muss ein Seitenvergleich stattfinden und darauf geachtet werden, dass die Schnittführung nicht schräg erfolgt ist, da dies sonst zu Fehlinterpretationen führen kann. Im weiteren Verlauf einer zerebralen Ischämie sinkt die Röntgenabsorption weiter ab und erreicht nach ca. 24 Stunden Werte, die unter den normalen Werten der weißen Substanz liegen. Zusätzlich zu der verminderten Röntgenabsorption in dem ischämischen Gebiet können in der initialen CCT bereits diskrete Zeichen der fokalen Hirnschwellung sichtbar sein. Diese äußern sich je nach Infarktlokalisation durch eine lokale Kompression der Ventrikel oder eine im Seitenvergleich auffällige Einengung der Sulci. Eine stärkere Hirnschwellung, die zu einer Verlagerung der Mittellinienstrukturen führt, tritt nicht innerhalb der ersten zwölf Stunden nach einem Hirninfarkt auf (65).

Weitere Möglichkeiten, mit den bildgebenden Verfahren einen ischämischen zerebralen Insult darzustellen, bietet die Magnetresonanztomographie (MRT). Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) ist sie jedoch nicht überall verfügbar, und ihr Einsatz ist bei Patienten mit metallenen Implantaten oder Herzschrittmachern

nicht immer möglich. Bei der Diagnostik von Infarkten in der Frühphase oder von in der hinteren Schädelgrube gelegenen Infarkten ist die MRT jedoch der CT überlegen. Mit Hilfe der echo-planaren diffusionsgewichteten Kernspintomographie ist es möglich, bereits wenige Minuten nach einer Gefäßokklusion, entsprechende Veränderungen darzustellen (8, 9). Ein zellulärer Energiemangel führt zu einem Absinken des Diffusionskoeffizienten (ADC: engl.: apparent diffusion coefficient). Die Signalstärke korreliert gut mit dem Energieniveau der Zellen (8). Bereits 60 Minuten nach Beginn der Symptomatik stellt sich die Kernzone eines ischämischen zerebralen Insultes im diffusionsgewichteten MRT hyperintens dar (8). Damit bietet diese Untersuchung die Möglichkeit, schon sehr frühzeitig die Verdachtsdiagnose eines Hirninfarktes zu bestätigen und damit eventuell frühzeitig eine Therapie einzuleiten. Innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn der Symptomatik eingesetzt, ist es mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 86% möglich, einen akuten zerebralen Insult zu erkennen (37). Kombiniert man diese Methode mit der Perfusions-MRT, ist es möglich, mittels Subtraktion der Datensätze die Penumbra eines ischämischen Infarktes darzustellen. Damit stellen diese Untersuchungstechniken verglichen mit der konventionellen MRT und der CT die sensitivste Untersuchung in Bezug auf die Früherkennung von Hirninsulten dar, sind aber weniger spezifisch (33, 37). In Zentren, in denen diese Techniken in ausreichendem Maße verfügbar sind, stellen sie mittlerweile die Methode der ersten Wahl zur Indikationsstellung einer Lysetherapie dar.

Neuere Ansätze untersuchen die Möglichkeit, auch mittels der Sonographie Aussagen über die Perfusion im Hirngewebe treffen zu können (PHI: perfusion harmonic imaging). Hierbei wird Ultraschall-Kontrastmittel intravenös als Bolus gegeben und EKG-getriggert dessen Anfluten registriert. Aus der Höhe des Peaks und der Dauer von der Injektion bis zum Anfluten können bei Patienten mit ausreichendem Knochenfenster computergestützt Aussagen mit einer Sensitivität von bis zu 74% über die Perfusion im Hirngewebe und damit über dessen Funktion getroffen werden (136). Diese Untersuchung hat gegenüber dem MRT den Vorteil, am Krankenbett durchführbar zu sein.

Zur weiteren obligaten Basisdiagnostik gehören nach den Empfehlungen der American Heart Association und der European Stroke Initiative (EUSI) neben der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der ersten Bildgebung mittels CCT zusätzlich Laboruntersuchungen sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG) (3, 46). Die Laboruntersuchungen sollten den Blutzucker, Elektrolyte, Nieren-, Blutbild- und Gerinnungsparameter beinhalten. Das EKG dient vor allem der Erkennung von Ischämiezeichen des Myokards, die sowohl Ursache als auch Folge eines Schlaganfalls sein können, oder zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen.

Im Laufe der weiterführenden Diagnostik schließt sich eine Suche nach der möglichen Ätiologie des Hirninfarktes an. In erster Linie sind der Gefäßstatus und die Herzfunktion von Bedeutung. Auf die tiefergehende Diagnostik der Herzfunktion wird hier nicht weiter eingegangen. Für die Beurteilung des Gefäßstatus stehen neben der konventionellen Angiographie die CT- und MR-Angiographie sowie die farbkodierte Duplexsonographie zur Verfügung. Im folgenden sind die einzelnen Untersuchungsmethoden kurz erläutert. Bei der CT-Angiographie wird im Anschluss an ein konventionelles CT nach einer intravenösen Bolusinjektion von Kontrastmittel ein Spiral-CT vom Kopf durchgeführt. Eine spezielle Software errechnet anschließend eine 3D-Rekonstruktion der Arterien.

Auch bei der MR-Angiographie wird eine 3D-Rekonstruktion der Arterien erstellt. Dies ist bei der Technik der Magnetresonanztomographie sowohl mit als auch ohne Einsatz von Kontrastmitteln möglich. Ohne Einsatz von Kontrastmitteln wird das Messvolumen abwechselnd mit flusssensitiven und flusskompensierten Pulssequenzen abgetastet. Durch eine Subtraktion der Datensätze wird der stationäre Bildhintergrund unterdrückt, so dass die Gefäße, in denen ein Blutfluss vorhanden ist, allein sichtbar bleiben (Time of flight, TOF).

Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt immer noch die sensitivste Untersuchung zur Diagnostik von funktionellen und morphologischen Gefäßveränderungen dar. Sie ist aufwendig und mit nicht unerheblichen Risiken behaftet, so dass sie in den Fragestellungen zur Ursache eines Hirninfarktes von den weniger invasiven Methoden weitestgehend abgelöst wurde. In der interventionellen Neuroradiologie spielt die DSA in Bezug auf die Therapie zerebraler Ischämien und intrazerebraler Blutungen eine große Rolle (siehe auch Kapitel 1.1.4.2).

In den letzten Jahren ist die Sonographie von intrakraniellen Gefäßen immer mehr in die Diagnostik von zerebralen Ischämien einbezogen worden. Bei etwa 10 bis 50% aller Patienten ist die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS: engl.: Transcranial Color-Coded Duplex Sonography) aufgrund eines unzureichenden temporalen Knochenfensters nicht möglich (35, 74, 117). Mit Hilfe von Kontrastmitteln gelingt es jedoch, bei 85 bis 95% aller Patienten den Circulus Willisii und die ersten Segmente der Arteriae cerebri anterior, media und posterior darzustellen (35, 74). Dabei werden in der Regel 1,75 bis 4 MHz Sektorsonden verwendet, um die basalen Hirngefäße und das Hirnparenchym transtemporal in axialen und koronaren Schnittebenen darzustellen. Dies eignet sich vor allem, um Verlaufsuntersuchungen am Krankenbett beispielsweise auf Intensivstationen durchzuführen (74). Gerriets et al. haben in ihrer Studie mit 47 Patienten Kontrastmitteluntersuchungen mit einer Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,83 in Bezug auf Stenosen oder Verschlüsse im Be-

reich der oben genannten Arterien durchgeführt. Als Referenzuntersuchungen bezogen sie sich in elf von den 47 Fällen auf eine ebenfalls durchgeführte DSA oder MR-Angiographie (35). In einer neueren Arbeit derselben Arbeitsgruppe wurden 58 Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Symptomatik mittels transkranieller farbkodierter Duplexsonographie untersucht. Die Gabe eines signalverstärkenden Kontrastmittels war bei 51 dieser Patienten notwendig, dann konnte jedoch bei 54 der 58 untersuchten Patienten ein Status der Arteria cerebri media erhoben werden. Bei 31 von 32 Patienten, bei denen zusätzlich eine Angiographie innerhalb der ersten sechs Stunden durchgeführt wurde, konnte der sonographisch erhobene Befund bestätigt werden (34).

1.1.4 Therapie

Die Therapie von Patienten mit einem ischämischen zerebralen Insult hat in den letzten Jahren einen deutlichen Wandel erfahren. Es wird versucht, durch umfassende Aufklärung in der Bevölkerung, bei den Fachkräften des Rettungsdienstes und bei den primär behandelnden Ärzten wie Not- und Hausärzten das Bewusstsein für den Schlaganfall als Notfall zu schaffen. Parallel dazu sind in den letzten Jahren in den großen Ballungszentren der Bundesrepublik Spezialeinrichtungen, so genannte „Stroke Units“ entstanden, in denen die Diagnostik und Therapie gezielt erfolgen kann (42, 104). Sie zeichnen sich durch speziell geschultes Personal aus, das im multidisziplinären Team die Akutbehandlung durchführt und häufig auch die frühe Rehabilitation beginnt. Hier werden auch die Angehörigen der Patienten mit einbezogen. In mehreren internationalen Studien hat sich gezeigt, dass die Therapie in solchen Stroke Units das Outcome der Patienten unabhängig von deren Alter oder der Schwere des Schlaganfalls gegenüber der Therapie auf einer internistischen Normalstation verbessert (58, 59, 109, 129). Eine norwegische Gruppe konnte zeigen, dass nicht nur das Überleben und das Outcome, sondern auch die Lebensqualität der Patienten, die in einer Stroke Unit behandelt wurden, fünf Jahre nach dem Schlaganfallereignis signifikant höher war gegenüber der von Patienten, die auf einer Normalstation behandelt wurden (57).

Die betreffenden Patienten oder deren Angehörige sollten so bald wie möglich nach Beginn der Symptomatik einen Arzt verständigen. Dieser zuerst hinzugezogene Arzt, in den meisten Fällen ein Notarzt oder der behandelnde Hausarzt, muss möglichst schnell entscheiden, ob der Patient für eine Maximaltherapie in Frage kommt, und ihn dann entsprechend in die nächste Stroke Unit einweisen, wo die Indikationsstellung zur Lysetherapie zügig überprüft und gegebenenfalls die Therapie schnellstmöglich eingeleitet wird. Diese kausale Therapie wird weiter unten erläutert.

1.1.4.1 Basistherapie

Eine effiziente Basistherapie wird in der Regel auf einer Stroke Unit begonnen. Sie ist strukturell wie eine intermediate-care-Station aufgebaut, bietet also besondere Überwachungs-, jedoch keine Beatmungsmöglichkeiten. Für eine Prognoseverbesserung des Patienten ist sie von entscheidender Bedeutung. Eine finnische Gruppe hat gezeigt, dass diese Basistherapie in einer spezialisierten Stroke Unit erfolgreicher als auf internistischen oder neurologischen Normalstationen ist. Besonders hervorgehoben wurde die frühe funktionelle Rehabilitation und Mobilisation, die einen deutlichen Unterschied in der Therapie auf einer Normalstation und in einer Stroke Unit ausmachte (59). Die wichtigsten Punkte dieser Basistherapie sind die folgenden (3, 24, 46, 130):

- Blutdruckeinstellung auf hochnormale Werte. Die Autoregulation des zerebralen Blutflusses kann in Infarktarealen aufgehoben sein und dieser somit direkt vom systemischen Blutdruck abhängig sein (s. auch S. 7). Außerdem normalisiert sich ein initial nach einem zerebralen Insult erhöhter Blutdruck häufig nach einigen Tagen spontan. Daher wird empfohlen, bei der Einstellung des Blutdruckes eher hochnormale Werte anzustreben. Liegen erhöhte Blutdruckwerte bei der Einlieferung vor, sollten diese nur bei Werten von über 180 mmHg systolisch oder 105 mmHg diastolisch oder bei Vorliegen anderer Begleiterkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, akute hypertensive Enzephalopathie, Herzinsuffizienz oder akutes Nierenversagen) langsam und unter kontinuierlicher Überwachung gesenkt werden. Bei Vorliegen einer arteriellen Hypotonie ist die Ursache zu finden und eventuell zu beheben. Auch hier sollte je nach Begleiterkrankungen eine eher hochnormale Blutdruckeinstellung angestrebt werden (24, 51, 133).
- Kontrolle der Atemfunktion und Aspirationsschutz. Hier wird eine Sauerstoffsättigung zwischen 95 und 100% mit einer Normokapnie angestrebt. In der Regel ist hier die Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie sowie die Oxygenierung über eine Nasensonde mit 2-4 l O₂/min zu empfehlen. Die Schluckfähigkeit des Patienten muss überprüft werden und gegebenenfalls zur Aspirationsprophylaxe eine Magensonde gelegt werden. Bei bewusstseinsgetrübten Patienten mit eingeschränkten Schutzreflexen, damit verbundener Aspirationsgefahr, bei Patienten mit pathologischen Atemmustern, wie sie bei Hirnläsionen auftreten können oder mit einer Hyperkapnie mit pCO₂-Werten über 50 mmHg ist eine frühzeitige Intubation indiziert. Hierzu wird der Patient auf eine Intensivstation verlegt.

- Einstellung einer Normoglykämie. Da sowohl Hypo- als auch Hyperglykämien die Prognose eines Schlaganfall-Patienten verschlechtern (139, 140), sollte der Blutzuckerspiegel kontrolliert und gegebenenfalls durch Altinsulin- oder Glucose-Gaben in den Normbereich korrigiert werden (24, 47).
- Kontrolle der Herzfunktion. Es sollte regelmäßig ein EKG abgeleitet werden. Herzfrequenzen von über 100 Schlägen pro Minute sollten durch Volumenzufuhr, Digitalis oder Verapamil gesenkt werden.
- Kontrolle der Körpertemperatur. Erhöhte Körpertemperaturen sollten frühzeitig medikamentös z.B. mit Paracetamol gesenkt werden (24, 47).
- Frühmobilisation. Eine krankengymnastische Mobilisation sollte so früh wie möglich beginnen. Entsprechend dem Zustand des Patienten muss dieser regelmäßig gelagert werden, passiv durchbewegt werden, oder er beginnt frühzeitig mit Bettgymnastik oder wird mit Hilfe mobilisiert. Liegt zusätzlich eine Sprachstörung vor, sollte der Patient auch logopädisch behandelt werden.

1.1.4.2 Rekanalisationstherapie

Ein zentraler Therapieansatz ist die kausale Therapie in Form einer Rekanalisationstherapie, also einer systemischen oder lokalen Thrombolyse. Die systemische Thrombolyse bei Infarkten des vorderen Hinkreislaufes in einem Zeitfenster von drei bis höchstens sechs Stunden war in den letzten Jahren Gegenstand mehrerer großer Studien (4, 44, 45, 84, 97, 127, 131). Sie ist mit rtPA in einer Dosierung von 0,9 mg/kg KG mittlerweile in Europa und Nordamerika in einem Zeitfenster von drei Stunden zugelassen und mit strenger Indikationsstellung empfohlen (3, 36, 46). In den auf Seite 19 schon angesprochenen Stroke Units ist sie mittlerweile etabliert und wird dort regelmäßig an dafür geeigneten Patienten durchgeführt. Als Indikationen und Kontraindikationen gelten (aus 3):

- diagnostizierter ischämischer zerebraler Insult mit messbarem neurologischem Defizit
- neurologische Ausfälle nicht spontan rückläufig oder gering und isoliert
- Bestehen der Symptome nicht länger als 3 Stunden vor Beginn der Behandlung
- innerhalb der letzten drei Monate kein Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall oder Herzinfarkt
- keine Blutung im Bereich des Gastrointestinaltraktes oder der Harnwege in den letzten 21 Tagen
- keine größere Operation in den letzten 14 Tagen
- keine arterielle Punktion an nichtkomprimierbarer Stelle in den letzten sieben Tagen

- keine Hirnblutung in der Anamnese
- Blutdruck systolisch unter 185 mmHg und diastolisch unter 110 mmHg
- keine akute Blutung oder Trauma zum Zeitpunkt der Aufnahme
- keine oralen Antikoagulantien bzw. $\text{INR} < 1,5$
- bei Gabe von Heparin in den letzten 48 Stunden normale PTT
- Thrombozytenzahl > 100.000
- Blutzucker $> 50 \text{ mg/dl}$
- kein Krampfanfall mit postiktalem neurologischem Defizit
- Patient oder seine Angehörigen verstehen die potentiellen Risiken und Nutzen der Behandlung

Weitere Kontraindikationen sind unter anderem schwere Infarkte (gemessen mit einer standardisierten Skala) und ausgedehnte Infarktfrühzeichen in der initialen CCT aufgrund eines erhöhten Risikos von Sekundärblutungen. In der Bundesrepublik Deutschland sind weitere Zulassungsbeschränkungen ein Patientenalter über 75 Jahren und die Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (3). Eine Auswertung von Daten der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe in den Jahren 2000 bis 2002 zeigte, dass bei insgesamt knapp 57.000 Patienten mit einem Schlaganfall, die in den an dieser Auswertung teilnehmenden Krankenhäusern behandelt wurden etwa 3,2% einer intravenösen Thrombolyse zugeführt wurden (56). Von den Patienten, die innerhalb von drei Stunden nach Beginn der Symptomatik aufgenommen wurden, sind 11,6% intravenös lysiert worden. Von diesen Patienten, die einer intravenösen Lyse zugeführt werden konnten, starben während des Krankenhausaufenthaltes ca. 10%. Hauptrisikofaktoren hierfür waren fortgeschrittenes Lebensalter, Störungen des Bewusstseins und Behandlung in Abteilungen, die nur selten eine solche Therapie durchführen. Alle erfassten aufgetretenen Komplikationen (intrazerebrale Blutung, erhöhter Hirndruck, Reinsult, Lungenembolie, Pneumonie) mit Ausnahme der epileptischen Anfälle gingen mit einem erhöhten Risiko für Tod während des Krankenhausaufenthaltes einher (56).

In einer neueren Phase-II-Studie ist bei insgesamt 104 Schlaganfallpatienten in einem Zeitfenster von drei bis neun Stunden nach Beginn der Symptomatik mit einem Perfusions/Diffusions-Mismatch im MRT die dosisabhängige Wirksamkeit und Sicherheit vom nicht neurotoxischen Plasminogen-Aktivator Desmoteplase gegenüber Placebo intravenös untersucht worden (43). Hier zeigte sich, dass bei einer Dosis von 90 und 125 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht die Reperfusionsrate und damit auch das klinische Outcome deutlich gegenüber Placebo erhöht war. Bis zu dieser Dosierung war auch die Rate von symptomatischen und asymptomatischen Hirnblutungen nicht signifikant erhöht. Ob dies eine weitere Therapieoption für ein größeres Zeitfenster ist, muss sich in wei-

teren größeren Studien zeigen. Eine weitere Studie untersuchte an 126 Patienten, die in eine Ziel- und eine Kontrollgruppe mit je 63 Patienten aufgeteilt wurden, die Wirksamkeit und Sicherheit von 2MHz-Ultraschall, appliziert kontinuierlich über zwei Stunden nach der Bolusgabe von intravenösem rtPA (5). Die Rekanalisationsrate war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht, obwohl bei dieser Frequenz die Rate an Blutungen nicht erhöht war. Ultraschall in einer Frequenz von 2 MHz, wie er auch in der Diagnostik eingesetzt wird, scheint über mehrere Mechanismen die lokale Wirkung von intravenös gegebenen rtPA zu verbessern.

Bei Infarkten im vertebrobasilären Stromgebiet bietet die lokale, also intraarterielle Thrombolyse eine Therapieoption. In den meisten Studien wird rtPA oder Urokinase verwendet. Sie wird beim Vorliegen von Basilaristhrombosen bei komatösen Patienten in manchen Zentren in einem Zeitfenster von bis zu sechs Stunden nach Beginn des Komas durchgeführt (24, 30, 82), setzt allerdings den Zugriff auf ein erfahrenes Team der interventionellen Neuroradiologie voraus. Die allgemeinen Empfehlungen basieren hier jedoch nicht auf randomisierten Studien, sondern auf Fallserien. Freitag et al. haben hier eine Rekanalisationsrate von bis zu 92% bei einem guten Outcome in bis zu 50% der Patienten gezeigt (30). In einer finnischen Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Basilaristhrombosen auch eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA zu ähnlichen Ergebnissen wie die lokale Lyse führt (81). Die Rekanalisationsrate lag bei den 50 eingeschlossenen Patienten bei 52%. Ausschlusskriterien waren erloschene Hirnstammreflexe und ausgedehnte Infarkte in den bildgebenden Verfahren. Es wurden Patienten eingeschlossen, deren Symptombeginn maximal zwölf Stunden bei plötzlicher Bewusstlosigkeit und Tetraparese oder maximal 48 Stunden bei stotterndem Verlauf zurücklag. Diese Studie führte dazu, dass die systemische Lyse bei Patienten mit Basilaristhrombosen als sinnvolle Therapiealternative zur intraarteriellen Lyse genutzt wird.

Die lokale intraarterielle Thrombolyse im vorderen Hirnkreislauf ist derzeit Gegenstand kontrollierter Studien (24, 31, 82, 143) und wird in einem Zeitfenster von sechs Stunden an spezialisierten Zentren durchgeführt, sofern die Patienten keiner systemischen Lysetherapie zugeführt werden können (3, 46).

1.1.4.3 Prophylaxe und Therapie von Komplikationen

Zusätzlich zu der in Kapitel 1.1.4.1 beschriebenen Basistherapie stellt die Prophylaxe und Behandlung von Komplikationen eine weitere wichtige Säule der Therapie dar. Sie wird im folgenden erläutert (3, 46).

- Prophylaxe von Thrombosen oder Lungenembolien. Unabhängig von der Prognose des Schlaganfalls sterben bis zu fünf Prozent der Patienten an einer Lungenem-

bolie. Daher sind eine frühe Mobilisierung der Patienten sowie eine subkutane Gabe von niedermolekularen Heparinen bei bettlägerigen Patienten oder bei Patienten mit signifikanten Beinpareisen zur Reduktion dieses Risikos wichtig. Diese Empfehlung ist unabhängig davon, ob ein ischämischer Insult oder eine intrazerebrale Blutung vorliegt (24).

- Behandlung von Infektionen. In der Frühphase des Schlaganfalls ist die Aspirationspneumonie eine der häufigsten Komplikationen. Insgesamt stellen Harnwegsinfekte die häufigste Komplikation bei Schlaganfallpatienten dar. Manifeste Infektionen sollten rasch antibiotisch behandelt werden.
- Senkung des Hirndruckes. Die Entwicklung eines Hirnödems beginnt ca. 24-48 Stunden nach einem Hirninfarkt und tritt besonders häufig bei jüngeren Patienten mit kompletten Mediainfarkten auf. Nach zwei bis vier Tagen kann dies zu Einklemmungen und nachfolgend zum Tod führen. Die Prognose ist bei solchen Patienten mit malignem Hirnödem bei konservativer Therapie als sehr ungünstig einzuschätzen. Kommt es zu einem Hirnödem, stehen physikalische, pharmakologische und beatmungstechnische Maßnahmen zur Verfügung. Die einfachsten physikalischen Maßnahmen bestehen in der Oberkörperhochlagerung bis 30° und in der Geradlagerung des Kopfes in der Körpermitte. Sollte es dennoch durch starke intrakranielle Drucksteigerungen zu Bewusstseinsstörungen kommen, muss rechtzeitig analgosediert, intubiert und beatmet werden. Eine kontrollierte Hyperventilation wird nur zur kurzfristigen Akutbehandlung von Hirndruckkrisen für die Dauer von 30 Minuten empfohlen (47). Auf medikamentöser Ebene stehen osmotisch wirksame Substanzen wie Glycerol, Mannitol oder hypertone Kochsalzlösung zur Verfügung. Auch Schleifendiuretika werden zur Senkung des Hirndrucks eingesetzt (47). Die Grenzen einer osmotischen Therapie sind bei einer Serum-Osmolarität bis 315 mmol/l und einem Serum-Natrium von 115 mmol/l erreicht. Sollte diese Therapie nicht ausreichend sein, besteht die Möglichkeit, den Hirndruck mit intravenöser Gabe von THAM (Tris-hydroxy-methyl-amino-methan) zu senken. Voraussetzung hierfür sind ein beatmeter Patient und eine normale Nierenfunktion desselben. Schließlich ist bei jungen Patienten mit einem malignen Hirnödem noch die operative Dekompressionsbehandlung in darin spezialisierten Zentren in Betracht zu ziehen. Zu einem malignen Hirnödem mit einer Mortalitätsrate von ca. 80% (24, 47) kann es bei jüngeren Patienten mit einem distalen Verschluss der Arteria carotis interna (am Carotis-T) oder einem proximalen Verschluss der Arteria cerebri media ohne ausreichende Kollateralisierung kommen. Hier sollte die Indikationsstellung zu einer frühen Dekompressionsbehandlung

rechtzeitig überprüft und der Patient gegebenenfalls einer solchen Therapie zugeführt werden (46, 47).

1.1.4.4 Sekundärprävention

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Behandlung von Schlaganfall-Patienten ist eine frühe Sekundärprävention. Hier sind in letzter Zeit neben der frühzeitigen Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) die niedrig dosierte Heparinisierung der Patienten diskutiert worden (11, 17, 60, 96). Es hat sich gezeigt, dass durch die frühe Gabe von ASS in einer Dosierung von 160 mg (11, 17) bzw. 300 mg (60, 96) pro Tag in der Akutphase des Insultes die Zahl der Frührezidive verringert wird. Gleichzeitig steigt dadurch jedoch auch die Anzahl der symptomatischen Hirnblutungen, so dass zusammenfassend die frühzeitige ASS-Gabe einen geringen positiven Effekt auf die Prognose eines zerebralen ischämischen Insultes hat (3, 18, 46). Bei ASS-Unverträglichkeit wird die Gabe von 75 mg Clopidogrel pro Tag empfohlen. Bei systemischer, PTT-wirksamer intravenöser Antikoagulation mit Heparin steigt in der Frühphase eines ischämischen Insultes die Gefahr einer Hirnblutung in einem höheren Prozentsatz als die Gefahr von Rezidiven reduziert werden kann, so dass diese Form der Antikoagulation nicht allgemein empfohlen wird (3, 18, 24, 46, 60).

Was die Rezidivrate von ischämischen Insulten speziell beim Vorliegen von Vorhofflimmern betrifft, scheint die subkutane, niedrig dosierte Heparintherapie keine Vorteile gegenüber einer niedrig dosierten ASS-Therapie zu haben (11). Bei dieser Patientengruppe ist die Langzeitantikoagulation mit Kumarinderivaten zur Sekundärprophylaxe von Hirninsulten bei Fehlen von Kontraindikationen anzustreben.

Bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus ist eine strikte Blutdruckeinstellung zur Sekundärprävention von Schlaganfällen von entscheidender Bedeutung. Dies gilt auch für die Prävention von vaskulären Demenzen. Eine Ausnahme stellen lediglich Patienten mit symptomatischen Stenosen zuführender Gefäße dar, bei denen der Druck in den nachgeschalteten Gefäßen bei zu schneller Blutdrucksenkung unter eine kritische Grenze fallen kann. Bei diesen Patienten sollte die Blutdrucksenkung langsam und unter strenger Kontrolle durchgeführt werden. Welche Präparate sich zur Blutdrucksenkung im Rahmen der Sekundärprävention von Schlaganfällen eignen, wurde in zahlreichen Studien untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Therapie mit einem oder der Kombination mehrerer Medikamente unabhängig von den gewählten Präparaten eine deutliche Reduktion des relativen Risikos für ein zerebrovaskuläres Ereignis von ca. 25-35% beinhaltet. Diese relativen Unterschiede einzelner Substanzen sind deutlich geringer als der Gewinn jeglicher Blutdruckbehandlung im Vergleich zur Nichtbehandlung. Diuretika, ACE-Hemmer, β -Blocker und Kalziumantagonisten eig-

nen sich zur Monotherapie. Neuere AT₁-Antagonisten scheinen etwas effektiver als β -Blocker zu sein und Diuretika sollen neueren α -Blockern überlegen sein (51).

1.2 Neuronale Strukturproteine

1.2.1 S-100B-Protein

1.2.1.1 Nomenklatur, Struktur und Vorkommen

Das S-100B-Protein ist ein Mitglied einer Kalzium bindenden Familie von Proteinen, über die in den letzten Jahren viel Neues herausgefunden wurde. Auch die Nomenklatur hat sich in den letzten Jahren geändert; zunächst sind im folgenden sowohl die alten als auch die neuen Bezeichnungen angegeben. Blake W. Moore (94) hat 1965 im Gehirn von Rindern eine Mischung von zwei Proteinen (heute S-100A1 und S-100B) isoliert und als Gehirn-spezifisch beschrieben. Er hat den Namen „S-100-Protein“ gewählt, weil die Proteine in 100%iger Ammoniumsulfat-Lösung löslich (engl.: *soluble*) sind. Bis vor einigen Jahren wurden von diesem Protein drei Dimere unterschieden, die aus den Ketten α (heute S-100A1) und β (heute S-100B), zu je ca. 10.500 Dalton Molekulargewicht, zusammengesetzt sind: S-100_a ($\alpha\beta$), S-100_b ($\beta\beta$) und S-100_{a0} ($\alpha\alpha$). Die Aminosäuresequenzen der beiden Untereinheiten stimmen zu 58% überein; S-100- α enthält als neunzigste Aminosäure Tryptophan, welche der β -Kette fehlt (10). Die von Heizmann und Zimmer eingeführte Nomenklatur (54, 142), die inzwischen allgemein verwendet wird, basiert auf genetischen Kriterien und benennt ausschließlich Monomere. Die in vivo vorkommenden Proteine sind jedoch aus diesen Monomeren zusammengesetzte Dimere.

Mittlerweile sind weitere Proteine entdeckt worden, die aufgrund genetischer Gesichtspunkte der S-100-Familie zugerechnet werden. Sie zählt inzwischen 21 Mitglieder (20). Bei diesen Proteinen handelt es sich vermutlich um phylogenetisch neue Proteine, da weder Pflanzen noch Hefen noch bestimmte Nematoden S-100-Proteine exprimieren (22). Die Monomere sind durch niedriges Molekulargewicht und zwei Kalzium-Bindungsstellen vom EF-Hand-Typ charakterisiert. Ihre Sekundärstruktur zeigt die Kalzium-Bindungsstellen in Form von Schleifen, jeweils flankiert von zwei α -Helices. In der Mitte befindet sich eine Scharnierregion und am C-terminalen Ende eine Kette, in denen sich die verschiedenen S-100-Proteine am deutlichsten unterscheiden. Die Ca²⁺-Bindungsstelle in der C-terminalen Hälfte enthält zwölf Aminosäuren und hat eine hohe Affinität zu Kalzium. Dagegen hat die Bindungsstelle in der N-terminalen Hälfte, die aus 14 Aminosäuren besteht, eine niedrigere Bindungsaffinität

zu Kalzium (22, 54). Die meisten S-100-Proteine bilden in vivo Homodimere, die durch nicht-kovalente Bindungen verbunden sind. Neben den zwei Ca^{2+} -Bindungsstellen verfügt das S-100B-Protein über zwei Cu^{2+} - und drei bis vier Zn^{2+} -Bindungsstellen (54, 110). In physiologischer Salzlösung bindet S-100_b mit hoher Affinität 4 Zn^{2+} , was wiederum die Bindungsaffinität für Ca^{2+} erhöht (10, 54). Die Bindung von Kalzium an die S-100-Proteine führt zu einer Konformationsänderung der Tertiärstruktur, was wiederum die Bindung von Zielproteinen ermöglicht, da dann die hydrophobe Scharnierregion und die Kette am C-terminalen Ende, die die Bindungsregionen für Zielproteine darstellen, erst an die Oberfläche des Proteins treten (19 - 22, 54). Die meisten Proteine der S-100-Familie sind als Cluster auf dem Chromosom 1q21 lokalisiert (22, 114). Das für das S-100B-Protein kodierende Gen ist jedoch auf dem langen Arm (q22.3) des Chromosoms 21 lokalisiert (22, 40), was vor allem bei Patienten mit Trisomie 21 an Bedeutung gewinnt (s. Kapitel 1.2.1.2).

Innerhalb des Nervensystems kommen alle drei zuerst entdeckten Proteine vor: S-100B-B findet man in Schwann- und Satellitenzellen, das Heterodimer S-100A1-B in Gliazellen, und S-100A1-A1, welches nur 3 bis 4% des gesamten S-100-Proteins im Nervensystem ausmacht, kommt nur in Neuronen vor (61). Außerhalb des Nervensystems findet man S-100-Proteine in sehr vielen Geweben. Von Bedeutung sind hier die hohen Konzentrationen von S-100A1-A1 vor allem im Skelettmuskel und der Herzmuskulatur, aber auch in der glatten Muskulatur und der Niere (48, 70, 114). S-100B-B findet man außerhalb des Nervensystems in Chondrozyten, Adipozyten und in Melanozyten (114).

Die bisher existierenden Assays zum Nachweis des S-100B-Proteins reagieren spezifisch auf die β -Kette des Proteins bzw. auf das Monomer, das heißt, auch das Heterodimer S-100A1-B wird nachgewiesen. Das führt zu Problemen in der Interpretation älterer Studien, da dies zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studien nicht bekannt war.

1.2.1.2 Intra- und extrazelluläre Funktionen, Pathophysiologie

Den Proteinen der S-100-Familie werden eine Vielzahl von intra- und extrazellulären Effekten zugesprochen, die eng mit dem Kalzium-Stoffwechsel der Zellen verbunden sind, da erst die Bindung von Kalzium an die S-100-Proteine deren Bindung an die Effektorproteine ermöglicht. Die folgende Aufzählung beschränkt sich auf Funktionen des S-100B-Proteins (aus 19 - 22, 54, 110, 114, 142).

Intrazellulär vorhandenes S-100B-Protein hemmt Kalzium-abhängig die Phosphorylierung einiger Proteine (z.B. Caldesmon, τ -Proteine und p53), was in vivo unter anderem Effekte auf die Signal-Transduktion, sowie neuroprotektive und sowohl tumor-

suppressive als auch tumorprogressive Effekte haben könnte. In normalen humanen Kardiomyozyten wird S-100B nicht exprimiert. Nach einem Herzinfarkt wird in Kardiomyozyten die Expression von S-100B jedoch induziert. Man nimmt an, dass S-100B über ein unbekanntes Substrat der Proteinkinase C β die Hypertrophie der Kardiomyozyten nach einem Herzinfarkt hemmt.

Außerdem stimuliert S-100B wiederum Kalzium-abhängig die Aktivität einiger Enzyme. Dadurch greift das Protein regulierend in den Zellzyklus und den Energiestoffwechsel der exprimierenden Zellen ein. Da es in vitro ebenfalls eine Membran-gebundene Guanylatcyclase von Photorezeptoren stimuliert, wird dem S-100B-Protein auch eine Rolle bei der Dunkel-Adaptation von Photorezeptoren zugesprochen (20).

Im Zytosol stellt S-100B trotz seiner relativ geringen Bindungsaffinität zu Kalzium einen wichtigen Puffer der intrazellulären Kalzium-Konzentration dar. Es moduliert außerdem die Aktivität eines oder mehrerer Effektorproteine und übt so zusätzlichen Einfluss auf den zytosolischen Kalziumgehalt aus.

Zusätzlich bindet S-100B an viele Bestandteile des Zytoskeletts. Hier beeinflusst es die Zellmorphologie und –motilität.

S-100B wird in Astrozyten exprimiert und von diesen über einen bisher nicht bekannten Mechanismus in den Extrazellulärraum sezerniert. Hier übt das Protein einige Funktionen nicht nur auf Astrozyten, sondern auch auf übrige Zellen des Nervensystems aus, die im folgenden erläutert werden.

Die Effekte von S-100B auf Neurone hängen von dessen Konzentration im Extrazellulärraum ab. Sie sind vermutlich über eine Interaktion von S-100B mit RAGE (receptor for advanced glycation end products) vermittelt. In physiologischen, nanomolaren Konzentrationen übt es eine neuroprotektive Wirkung aus und stimuliert das Auswachsen der Neuriten. In höheren, mikromolaren Konzentrationen, wie sie teilweise auch bei bestimmten Erkrankungen durch eine vermehrte S-100B-Expression auftreten, hat das Protein einen toxischen Effekt und induziert bei Neuronen und Astrozyten die Apoptose. Diese wird zusätzlich sowohl durch gesteigerte NO-Sekretion, als auch durch vermehrten Kalzium-Einstrom in die Zelle durch Öffnung bestimmter Kalzium-Kanäle, wie sie durch S-100B stimuliert werden, induziert. Außerdem bewirkt in sehr hohen Konzentrationen vorhandenes extrazelluläres S-100B die Expression und Sekretion des pro-inflammatorischen Zytokins IL-6.

Zusätzlich hat extrazelluläres S-100B einen Einfluss auf Gedächtnis-Prozesse über eine Modulation der synaptischen Plastizität. Mäuse, die vermehrt S-100B exprimieren, zeigen Verhaltensauffälligkeiten sowie Gedächtnis- und Lernstörungen, was auf eine Dysfunktion des Hypocampus hindeutet.

Immunhistochemische Untersuchungen an Gehirnen von Patienten mit Trisomie 21 haben gezeigt, dass die Reaktivität des S-100B-Proteins nicht - wie aufgrund des vermehrten Genoms zu erwarten wäre - etwa eineinhalb mal so hoch wie bei Individuen ohne Trisomie 21, sondern ungefähr doppelt so hoch ist (40). Spätere Untersuchungen zeigten einen 1,7-fachen Anstieg von S-100B-positiven Astrozyten bei Patienten mit Trisomie 21. Im Kleinhirn von Säuglingen mit Trisomie 21 fand sich ein zehnfach erhöhtes Vorkommen von S-100B-mRNA. Es bestand bei dieser Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen der S-100B-Expression und der Menge an Amyloidablagerungen. Umgekehrt wurde auch gezeigt, dass Amyloid in Astrozytenkulturen die Bildung von S-100B-mRNA und -Protein stimuliert (110). Dieses Phänomen ist ebenfalls im Hirngewebe von Patienten mit seniler Demenz vom Alzheimer-Typ zu beobachten. Das Protein ist hier ebenfalls in aktivierten Astrozyten lokalisiert (40). Erhöhte Spiegel des S-100B-Proteins werden in der frühen, aktiven Phase dieser neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten im Liquor und im Blut nachgewiesen. Es wird vermutet, dass S-100B als Zytokin an der Progression der neuropathologischen Veränderungen dieser beiden Erkrankungen beteiligt ist (110).

Außerdem wird S-100B in neoplastischen Melanozyten vermehrt exprimiert, weshalb beim Vorliegen eines metastasierenden malignen Melanoms ein erhöhter S-100B-Protein Blutspiegel gemessen wird (61, 91, 114). Als immunhistochemische Marker für maligne Melanome und deren Metastasen sind polyklonale Antikörper gegen das S-100B-Protein mittlerweile etabliert.

1.2.1.3 S-100B als Marker bei neurologischen Erkrankungen

Die Bedeutung des S-100B-Proteins als Messgröße im Liquor bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, die mit Zelluntergängen einhergehen, ist in vielen Studien beschrieben worden, die im folgenden näher erläutert werden. Die Studien sind aus der Zeit, in der die alte Nomenklatur verwendet wurde und nur zwei S-100-Proteine bekannt waren (die heutigen Monomere S-100A1 und S-100B). Bei allen Assays wurden Antikörper verwendet, die gegen die β -Kette der beiden, im Gehirn von Rindern oder Kaninchen vorkommenden S-100-Proteine (heute S-100A1-B und S-100B-B) reagierten, so dass diese Assays nicht spezifisch für das S-100B-B-Protein, sondern für eine Mischung aus den Monomeren S-100A1 und S-100B sind. Daher wird im folgenden nur noch der Terminus „S-100-Protein“ verwendet.

Aurell et al. (6) haben in einer Gruppe von 28 Patienten mit Hirninfarkten die Konzentrationen von S-100-Protein und GFAP (s. Kapitel 1.2.2) im Liquor zu drei Zeitpunkten (Tag 1-2, Tag 7, Tag 18-21) gemessen. Dabei haben sie herausgefunden, dass beide Proteine nach einem zerebralen Infarkt einen Konzentrationsanstieg erfahren,

der eine signifikante Korrelation zur Größe des Infarktes (Durchmesser, am Computertomogramm gemessen) und zum Schweregrad der Symptomatik aufweist. Diese Korrelationen waren jedoch nur in der ersten Woche nach dem Infarkt ereignis als signifikant anzusehen. Für die in diesem Patientenkollektiv häufigen kleinen Infarkte (< 1 cm) erwies sich das GFAP als besserer Marker für die Schwere der Symptomatik. In der letzten Messreihe (18-21 Tage nach dem Infarkt ereignis) entsprachen die Konzentrationen beider Proteine wieder denen des Normalkollektivs.

Kruse et al. (78) haben die Konzentrationen von S-100-Protein, NSE (s. Kapitel 1.2.3) und Kreatinkinase (CK) im Liquor bei 15 Patienten gemessen, die hauptsächlich aus verschiedenen Gründen an einem Hydrocephalus litten und sich aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen einer Implantation einer Ventrikeldrainage (2,7 mm Durchmesser) unterziehen mussten. Dabei war festzustellen, dass nach einer solchen Implantation die Konzentrationen im Liquor signifikant höher waren als der Normalwert. Eine Woche nach der Implantation der Ventrikeldrainage waren die Konzentrationen der S-100-Proteine und der Kreatinkinase wieder deutlich gesunken, während die Konzentration der NSE weiterhin erhöht war. Kruse schließt daraus, dass der beobachtete Konzentrationsanstieg der S-100-Proteine und der anderen gemessenen Proteine im Liquor auf die beim Einlegen der Ventrikeldrainage entstandene Hirnläsion zurückzuführen ist.

Michetti et al. (87) haben bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen die S-100-Protein Konzentration im Liquor gemessen. Dabei haben sie festgestellt, dass die Konzentration von S-100-Proteinen im Liquor bei solchen Erkrankungen ansteigt, bei denen akut Nervenzellschädigungen stattfinden. Dies war vor allem bei akuter Encephalomyelitis, intrakraniellen Tumoren und Multipler Sklerose im akuten Schub der Fall. Der Konzentrationsanstieg der S-100-Proteine bei intrakraniellen Tumoren wird hier mit dem durch das peritumorale Ödem entstandenen Zelluntergang und nicht mit dem Tumor selbst erklärt.

Auch Mokuno et al. (92) stellten bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen Konzentrationsanstiege der S-100-Proteine im Liquor fest. Auch in dieser Studie fielen die Gehirntumore und die Encephalitiden durch ihren ausgeprägten Anstieg der S-100-Protein Liquorkonzentration auf. Unter den Patienten dieser Studie war nur ein Patient mit einem akuten Schub einer Multiplen Sklerose, der auch einen erhöhten S-100-Protein Spiegel im Liquor aufwies. Weitere Erkrankungen, bei denen sie einen S-100-Protein Konzentrationsanstieg im Liquor feststellten, waren ischämische Insulte, Subarachnoidalblutungen, Meningitiden und akute Polyneuroradikulitiden.

Dieselbe Arbeitsgruppe hat auch den Liquor von 24 Patienten mit einem Guillain-Barré-Syndrom untersucht (93). Die Konzentration der S-100-Proteine wurde eben-

falls mit einem enzymgebundenen Immunassay gemessen, in dem spezifische Antikörper gegen die β -Kette des S-100-Proteins verwendet wurden. Bei den meisten Patienten wurde ein erhöhter S-100-Protein Spiegel festgestellt. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Konzentrationsanstieges und der Gendauer.

Noppe et al. (98) haben ebenfalls den S-100-Protein Spiegel im Liquor von Patienten mit verschiedenen neurologischen Krankheiten gemessen. Auch bei ihnen war ein deutlicher Konzentrationsanstieg bei Gehirntumoren, akuten Schüben von Multipler Sklerose, Encephalitiden und speziell auch bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung zu beobachten.

Außerdem haben auch Sindic et al. (119) die Liquorkonzentration der S-100-Proteine bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen untersucht. Auch sie haben einen Konzentrationsanstieg nach Schlaganfällen und Subarachnoidalblutungen, in der akuten Phase von viralen und bakteriellen Infektionen des ZNS, beim Guillain-Barré-Syndrom, bei der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung und bei Hirntumoren beobachtet.

Die Gruppe um Hårdemark und Persson (50, 99, 100) hat den S-100-Protein Konzentrationsanstieg im Liquor nach Subarachnoidalblutungen untersucht. Daraus geht hervor, dass hier die S-100-Protein Liquorkonzentration zwischen den Tagen zwei bis acht nach der Blutung höher als die Normalkonzentration der S-100-Proteine war. Außerdem stellten sie eine Korrelation zwischen der Höhe des S-100-Protein Spiegels und dem Outcome der Patienten bzw. dem CT-Befund fest. Darüber hinaus haben auch sie einen Konzentrationsanstieg der S-100-Proteine im Liquor nach Schlaganfällen, intrazerebralen Blutungen und Schädel-Hirn-Traumen festgestellt. Bei Schlaganfällen beobachteten sie einen Anstieg der S-100-Protein Liquorkonzentration zwischen 18 Stunden und vier Tagen nach dem Infarkt ereignis und sahen einen Zusammenhang zwischen der S-100-Protein Liquorkonzentration und der Größe des eingetretenen Hirnschadens. Von vier Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, konnten sie den S-100-Protein Spiegel mit Hilfe eines Radioimmunoassay auch im Serum bestimmen. Zwei von diesen Patienten zeigten auch einen S-100-Protein Konzentrationsanstieg. Hårdemark et al. schlossen aus ihren Untersuchungen, dass die Konzentration der S-100-Proteine einen Anhalt für das Ausmaß eines entstandenen Zellunterganges geben könnte, und dass Schlüsse über das Outcome der Patienten gezogen werden könnten.

Kim et al. (73) haben mit einem Radioimmunoassay die Konzentration des S-100-Proteins im Serum von 29 Patienten mit einem akuten Schlaganfall (19 Ischämien und 10 Blutungen) gemessen. Zusätzlich haben sie die Serumspiegel von den Zytokinen TGF- β und IL-6 untersucht, um Aussagen über die mögliche Beteiligung von Zytoki-

nen in der Pathophysiologie von Schlaganfällen zu überprüfen. Sie haben bei elf von den 29 Patienten (sieben große Ischämien und vier Blutungen) einen S-100-Proteinspiegel messen können. Bei den Patienten mit einer Ischämie fanden sie das Maximum am Tag drei und bei den Patienten mit Blutungen innerhalb der ersten 24 Stunden. Ihre untere Nachweisgrenze für das S-100-Protein im Serum lag bei 0,3 µg/l.

1.2.2 GFAP (glial fibrillary acidic protein)

Das GFAP ist ein Protein, welches ausschließlich in Astrozyten vorkommt. Die Angaben über sein Molekulargewicht schwanken zwischen 40.000 und 60.000 Dalton. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei pH = 5,7 bis 5,8. Es stellt eine Untereinheit der das Zytoskelett der Gliazellen bildenden Filamente dar und kommt in einer wasserlöslichen und in einer wasserunlöslichen Form vor, die aber beide gleiche antigene Eigenschaften besitzen. Seine Isolierung aus dem Gewebe oder aus dem Liquor ist schwierig, da es sofort in verschiedene Polypeptide zerfällt (27, 85). Aufgrund dieser Instabilität bereitet eine Messung dieses Proteins auch Probleme. Dennoch belegen einige Studien einen Anstieg des Proteinspiegels im Liquor nach oder während verschiedener neurologischer Krankheiten:

Aurell et al. (6) fanden neben dem Konzentrationsanstieg des S-100-Proteins im Liquor (wie in Kapitel 1.2.1 näher erläutert) auch einen Konzentrationsanstieg des GFAP im Liquor nach einem zerebralen Insult. Sie stellten eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Konzentrationsanstieges des GFAPs und sowohl der Größe des Infarktes als auch der klinischen Klassifikation fest.

Ehlers et al. (23) haben den Liquor von 34 Kindern mit neurologischen Encephalopathien auf die GFAP-Konzentration hin untersucht. Die Encephalopathien wurden in progressive und nicht-progressive Krankheiten und in Krankheiten mit und ohne Epilepsie unterteilt. Die Gruppe der Kinder mit den progressiven Krankheiten unterschied sich in der GFAP-Liquorkonzentration von der Kontrollgruppe. Ebenso unterschied sich die GFAP-Liquorkonzentration der Kinder mit Epilepsie von der Kontrollgruppe. Massaro et al. (85) schrieben, dass die Liquorkonzentration des GFAP nach akuten Hirngewebsschädigungen wie Schlaganfällen ansteigt, ebenso beim Vorhandensein von Primärtumoren und Metastasen im ZNS. Die den Tumor umgebende Gewebeschädigung durch Druck reicht aus, um den GFAP-Liquorspiegel zu erhöhen. Es handelt sich also bei dem im Liquor bestimmten GFAP nicht um einen spezifischen Tumormarker für astrozytische Tumoren.

Noppe et al. (98) haben den Liquor von Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen untersucht. Die Liquorkonzentration von GFAP erhöhte sich dort ebenfalls nach Schlaganfällen, aber auch während entzündlicher und degenerativer Verän-

derungen des ZNS (Meningitis, Encephalitis, senile Demenz vom Alzheimer-Typ, senile Demenz vom vaskulären Typ und Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung). Außerdem stellten sie Konzentrationsanstiege bei Tumoren und der Syringomyelie fest.

1.2.3 NSE (neuron-specific enolase)

Die Enolase ist ein glykolytisches Enzym, welches aus verschiedenen Untereinheiten (α , β und γ) zusammengesetzt sein kann. Aus diesen drei Untereinheiten werden fünf verschiedene Enolase-Isoenzyme, bestehend aus je zwei Untereinheiten, gebildet ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$, $\alpha\gamma$ und $\gamma\gamma$). Drei Isoenzyme kommen im ZNS vor ($\alpha\alpha$, $\alpha\gamma$ und $\gamma\gamma$) (85). Allerdings wird nur die $\gamma\gamma$ -Form als Neuronen-spezifische Enolase (NSE) bezeichnet. Es handelt sich hierbei um ein Enzym mit einem Molekulargewicht von 78.000 Dalton, welches im gesamten Zytoplasma der verschiedenen Neuronen des ZNS in hoher Konzentration vorkommt. Die NSE kommt außerdem in den neuroendokrinen Zellen des Corpus pineale, der Hypophyse, des Nebennierenmarks, des Darms und der Lunge vor (83, 85). Dies stellt auch ein Hauptproblem in der klinischen Anwendung dar, da es vielfältige Möglichkeiten der Verfälschung der Ergebnisse einer Messung im Plasma von Patienten durch extrazerebrale Quellen z.B. bei neuroendokrinen Neoplasien (auch bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen) von NSE gibt. Hier hat sich die NSE jedoch als nützlicher Parameter zur Verlaufskontrolle von z.B. kleinzelligen Bronchialkarzinomen oder auch kindlichen Neuroblastomen erwiesen (83).

Dagegen wird auch in vielen Studien belegt, dass der Spiegel der NSE im Liquor bei Erkrankungen des ZNS aller Art, hauptsächlich jedoch bei akuten Krankheiten, ansteigt:

Garcia-Alix et al. (32) haben bei Neugeborenen, die unter der Geburt an Hypoxie gelitten hatten, den NSE-Liquorspiegel zwölf und 72 Stunden nach der Geburt gemessen und festgestellt, dass die Konzentration des Stoffes mit dem Grad der Hirnschädigung und dem Outcome korreliert. Neugeborene mit dokumentierter Hirnschädigung hatten die höchsten Spiegel von NSE im Liquor.

Hay et al. (52) haben bei 28 Patienten mit zerebralen ischämischen Insulten den Liquorspiegel der α - und γ - Untereinheit innerhalb der ersten vier Tage nach dem Insult bestimmt. Auch in dieser Studie bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Konzentrationen beider Untereinheiten und sowohl dem Infarktvolumen als auch dem klinischen Outcome nach der Glasgow outcome scale.

Jacobi und Reiber (62) haben NSE Liquor-Konzentrationserhöhungen nach einigen neurologischen Erkrankungen beobachtet: nach ZNS-Tumoren, zerebralen Ischämien,

entzündlichen Erkrankungen, Epilepsien und verschiedenen anderen neurologischen Krankheiten.

Jimi et al. (64) haben, wie schon in Kapitel 1.2.1 erläutert, bei sechs Patienten mit einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung neben dem Liquorspiegel des S-100-Proteins auch den der NSE bestimmt und eine vier- bis 18-fache Erhöhung des NSE-Spiegels im frühen Stadium der Erkrankung beobachtet. Mit zunehmender Atrophie des Gehirns sanken die NSE-Liquorkonzentrationen, bis sie im Endstadium der Erkrankung wieder auf normale Werte gefallen waren.

Kruse et al. (78) haben, wie ebenfalls schon in Kapitel 1.2.1 erläutert, nach dem Einlegen einer Ventrikeldrainage, neben dem Liquorspiegel des S-100-Proteins auch den der NSE bestimmt. Dabei wurde auch ein erhöhter Liquorspiegel der NSE nach einem solchen Eingriff festgestellt, der nach einer Woche, im Gegensatz zur S-100-Protein Liquorkonzentration noch nicht wieder auf Normalwerte gefallen war, was nicht näher erklärt werden konnte.

Auch Mokuno et al. (92) haben nach verschiedenen neurologischen Krankheiten eine Konzentrationserhöhung der NSE im Liquor beobachtet. Hier fielen vor allem zerebrale Ischämien, Tumoren und degenerative Erkrankungen des ZNS auf. In einer weiteren Studie hat dieselbe Arbeitsgruppe (93) den Liquor von 24 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom untersucht. Es wurde bei 16 Patienten eine erhöhte NSE-Liquorkonzentration beobachtet, und die Höhe des Konzentrationsanstieges korrelierte signifikant mit der Dauer der Erkrankung.

Persson et al. (100) haben, wie auch schon in Kapitel 1.2.1 erläutert, bei Patienten mit ischämischen Insulten die Liquorkonzentration der NSE gemessen. Es sind 18 Stunden bis vier Tage nach dem Insult erhöhte Werte beobachtet worden, die später wieder abgesunken waren. Diese erhöhten Werte wurden auch bei sehr kleinen Infarkten gemessen, was beim S-100-Protein in dieser Studie nicht der Fall war.

Royds et al. (111) haben ebenfalls den Liquorspiegel der Enolase bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen untersucht. Sie beobachteten eine Konzentrationserhöhung bei Tumoren und Metastasen im ZNS, Hydrocephalus, Hypophysenadenomen, Meningitiden und der akuten Phase der Multiplen Sklerose. In einer anderen Studie (112) hat diese Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen der Konzentrationserhöhung dieses Enzyms und dem Vorhandensein einer Zellschädigung im ZNS beobachtet.

1.2.4 MBP (myelin basic protein)

Das basische Myeloprotein kommt in Myelinscheiden und im Zytoplasma der Oligodendroglia vor. Es besteht beim Menschen aus 170 Aminosäuren, hat ein Molekular-

gewicht von 18.500 Dalton und einen isoelektrischen Punkt bei $\text{pH} > 10$ (16). Im Tierversuch ruft es eine allergische Autoimmun-Enzephalomyelitis hervor, und ein Zusammenhang mit der Entstehung der Multiplen Sklerose wurde diskutiert (16, 85). In seiner Primärstruktur ähnelt es Histonen, allerdings enthält es im Gegensatz zu ihnen Tryptophan und zeigt eine größere Variationsbreite zwischen verschiedenen Spezies (16). Im Myelin macht es 30% der dort vorhandenen Proteine aus (85) und gilt als Klebesubstanz zwischen den Lipiddoppelmembranen, in denen es gebunden ist (16). Die quantitative Bestimmung des Proteins im Liquor bereitet technische Schwierigkeiten, da das Protein, wenn es aus den Lipiddoppelmembranen gelöst ist, schnell in einzelne Fragmente zerfällt (85). Es existieren verschiedene Assays, die sich sowohl in der Durchführung der Isolierung des Proteins als auch in der Art des eingesetzten Antikörpers unterscheiden (69, 85), so dass die Studien verschiedener Arbeitsgruppen wohl qualitativ, nicht aber quantitativ sicher vergleichbare Ergebnisse liefern. Aus einigen Studien geht hervor, dass nach stattgefundenem Hirnschaden die Konzentration von MBP im Liquor ansteigt:

Van Engelen et al. (28) haben aus Liquorproben von über 900 Patienten 79 Proben zur Gewinnung von Normalwerten des MBP heranziehen können. Sie fanden heraus, dass der Spiegel des MB-Proteins im Liquor mit steigendem Lebensalter kontinuierlich ansteigt, außerdem betrug der Normalwert je nach Lebensalter zwischen 0,12 und 1,57 $\mu\text{g/l}$. Die untere Nachweisgrenze des in dieser Studie verwendeten Assays lag bei 0,2 $\mu\text{g/l}$. Es werden auch Einzelfälle von Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen angeführt, die einen deutlich erhöhten Liquorspiegel des MBP aufwiesen.

Wie in Kapitel 1.2.3 schon erläutert, haben Garcia-Alix et al. (32) den Liquor von Hypoxie-geschädigten Neugeborenen untersucht. Auch für das MBP haben sie erhöhte Werte gemessen und einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Konzentrationsanstieges und dem Ausmaß der Hirnschädigung beobachtet.

Noppe et al. (98) haben bei 467 Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen den Liquorspiegel des MBP bestimmt. Hier hat sich ein Konzentrationsanstieg vor allem bei der Multiplen Sklerose (hauptsächlich in der akuten Phase), bei Meningitiden, Encephalitiden und bei der postinfektiösen Polyneuroradikulitis gezeigt.

Strand et al. (128) haben bei 40 Patienten mit sowohl hämorrhagischen als auch ischämischen zerebralen Insulten an zwei Zeitpunkten (Tag eins und fünf nach dem Insult) den MBP-Liquorspiegel gemessen. Nach einer TIA wurde bei beiden Messungen kein Konzentrationsanstieg beobachtet. Dagegen wurde bei den Ischämien und Hämorrhagien ein erhöhter MBP-Liquorspiegel gemessen. In den meisten Fällen war dieser bei der zweiten Messung noch höher als bei der ersten. Außerdem wurde ein

Zusammenhang zwischen der Höhe des Konzentrationsanstieges und dem kurzfristigen Outcome beobachtet. In dieser Studie lag die untere Nachweisgrenze bei 1,25 µg/l Liquor und der Normalwert, an 37 Kontrollpatienten gemessen, bei $2,36 \pm 0,81$ µg/l (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung s).

2 Material und Methoden

2.1 S-100B-Protein-Assay

Bei dem in dieser Studie verwendeten S-100B-Protein Assay handelt es sich um einen immunometrischen Sandwich-Festphasenassay auf Mikrotiterplattenbasis, der die zeitverzögerte Immunfluoreszenz DELFIA[®] (dissociation enhanced lanthanite fluorescent immuno assay) des Lanthaniden Europium als Detektionssystem nutzt. Er ist von Missler et al. beschrieben worden (89, 91). Die für die Messung benutzte Mikrotiterplatte (Typ Maxisorp[®], Nunc, Roskilde, Dänemark) wurde zunächst mit einem monoklonalen Antikörper gegen die S-100- β -Kette beschichtet (Festphasen-Antikörper). Dieser Antikörper bindet das S-100B-Protein aus der zu messenden Probe. Nach einem Waschgang wurde im folgenden Schritt zur Bindung an den so entstandenen Antigen-Antikörper-Komplex ein zweiter, mit Biotin gekoppelter Antikörper eingesetzt. Der ungebundene überschüssige zweite Antikörper wurde ausgewaschen. Anschließend wurde Streptavidin-Europium hinzugegeben, welches wiederum an das Biotin des zweiten Antikörpers bindet. Wieder wurde das überschüssige Material ausgewaschen. Die zuletzt hinzugegebene Enhancement Lösung löst das Europium aus seiner Bindung an das Streptavidin. Das hierbei emittierte Licht wurde in einem DELFIA 1232 Fluorometer[®] (Wallac, Turku, Finnland) gemessen und eine Eichkurve nach einer doppellogarithmischen Transformation der Daten erstellt.

2.1.1 Materialien und Geräte

Die von uns verwendeten Mikrotiterplatten Typ Maxisorp[®] wurden von der Firma Nunc (Roskilde, Dänemark) hergestellt.

Die Platten wurden in einem Mikrotiterplattenwaschgerät Typ Novopath Platewasher[®] der Firma Bio Rad (München, Deutschland) gewaschen.

Abgedeckt wurden sie mit einer Folie der Firma ICN (Eschwege, Deutschland).

Die Proben wurden auf einem Mikrotiterplatten-Schüttler der Firma Heidolph (Kehlheim, Deutschland) mit 200 min^{-1} bei Raumtemperatur inkubiert.

Gemessen wurden die Platten in einem DELFIA 1232 Fluorometer[®] der Firma Wallac (Turku, Finnland) und die Eichkurve wurde von dem „FIA-Calculator“-Programm nach einer log/log Transformation der Daten erstellt.

2.1.2 Chemikalien und Antikörper

2.1.2.1 Carbonatpuffer, pH 9,6:

- | | | |
|-----------|-------------------------|------------|
| 1) 1,62 g | Natriumcarbonat | Merck 6392 |
| 2) 2,99 g | Natriumhydrogencarbonat | Merck 6329 |
| 3) 1 g | Natriumazid, reinst | Merck 6688 |

auf 1 l Aqua dest. Der pH-Wert liegt bei 9,6. Lagerung bei 4°C.

2.1.2.2 Carbonatpuffer, pH 8,5:

- | | | |
|-----------|-------------------------|---------------------------|
| 1) 16,8 g | Natriumhydrogencarbonat | Merck 6329 auf 1 l Wasser |
| 2) 10,6 g | Natriumcarbonat | Merck 6392 auf 1 l Wasser |

von 2) solange zu 1) geben, bis pH 8,5 erreicht ist.

2.1.2.3 Phosphatpuffer, pH 8,5:

- | | | |
|------------|---|------------|
| 1) 8,85 g | $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ | Merck 6585 |
| 2) 0,068 g | $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ | Merck 6370 |

auf 1 l Wasser, pH-Wert auf 8,5 - 8,6 einstellen.

2.1.2.4 LKC-Assaypuffer:

- | | | |
|----------|---------------------------------------|--------------|
| 1) 1 l | Aqua bidest: „Ampuwa“ | Fresenius |
| 2) 6 g | Trishydroxymethylaminomethan („TRIS“) | Merck 8382 |
| 3) 9 g | Natriumchlorid | Merck 6404 |
| 4) 1 ml | Tween 20 | Sigma P 1379 |
| 5) 1 g | Natriumazid, reinst | Merck 6688 |
| 6) | Salzsäure 37% | Merck 0314 |
| 7) 5 g | Bovine Serum Albumin („BSA“) | Sigma A 3350 |
| 8) 0,5 g | Bovine Gamma Globulin | Sigma G 5009 |

1) - 5) mit Salzsäure (6)) auf einen pH-Wert von 7,5 einstellen, dann 7) und 8) darin lösen. Lagerung bei 4°C.

2.1.2.5 Enhancementlösung:

- | | | |
|------------|----------------------------------|--------------|
| 1) 1 l | Aqua bidest: „Ampuwa“ | Fresenius |
| 2) 6,25 ml | Essigsäure 100% Analytical Grade | Merck 0063 |
| 3) 222 mg | Thenoyltrifluoroacetone | Sigma T 4760 |
| 4) 38,5 g | Tri-n-octylphosphinoxid | Sigma T 9888 |
| 5) 2 ml | Ethanol 100%, reinst | Merck 0983 |
| 6) 2 ml | Triton X-100 | Sigma X-100 |

7) 1,6 g Phtalsäure, Kaliumsalz Sigma P6758

Essigsäurelösung aus 1) und 2) herstellen. 3) und 4) in 5) lösen und in die Essigsäurelösung geben. 6) und 7) ebenfalls dazu geben (in Abwandlung von (72)).

Die Lösung ist unter Lichtabschluss bei Raumtemperatur über Jahre stabil. Die Komplexbildung benötigt mit Thenoyltrifluoroacetone mindestens 20 Minuten.

2.1.2.6 TRIFMA-Waschkonzentrat:

1) 15 g TRIS Merck 8382

2) 225 g Natriumchlorid Merck 6404

3) 100 ml Tween 20 Sigma P 1379

in 1 l Wasser geben und auf pH-Wert von 7,5 puffern. Die Lösung wird 1:50 verdünnt als Waschlösung eingesetzt. Das Konzentrat ist bei Raumtemperatur lagerbar.

2.1.2.7 Standard

Das als Standard eingesetzte S-100A1- und S-100B-Protein stammte von der Firma Sigma (Deisenhofen, Deutschland; S 8265, S 8390). Es wurde zu gleichen Teilen gemischt und 1:100 in Pferdeserum der Firma Gibco (Eggenstein, Deutschland) zum Ausgangsstandard vorverdünnt. Der Gebrauchsstandard war nochmals 1:100 in Pferdeserum verdünnt (entsprechend 100 µg/l), und wurde dann auf die endgültigen Konzentrationen mit demselben Pferdeserum weiter verdünnt: 0,02 µg/l, 0,1 µg/l, 0,5 µg/l, 2,5 µg/l, 12,5 µg/l und 25 µg/l.

2.1.2.8 Festphasen-Antikörper

Der an die Mikrotiterplatten gebundene Festphasen-Antikörper war ein monoklonaler Maus-Anti-S-100B-Antikörper ebenfalls von der Firma Sigma (S 2657). Zur Immunisierung wurde aus Rinderhirn gewonnenes S-100-Protein verwendet, das nach der von Moore beschriebenen Methode (94) isoliert worden war.

Je 20 µl des Anti-S-100B-Antikörpers wurden in 20 ml Phosphatpuffer einer Konzentration von 50 mmol/l und mit einem pH-Wert von 8,5 gegeben. Die Mikrotiterplatten wurden mit 200 µl dieser Lösung pro Vertiefung über Nacht beschichtet.

Die auf diese Weise beschichteten Mikrotiterplatten können bei 4°C über mindestens zwölf Wochen mit dem Puffer in den Vertiefungen gelagert werden, ohne an Immunreaktivität zu verlieren (91).

2.1.2.9 Biotinylierung des zweiten Antikörpers

Der zweite Anti-S-100B-Antikörper war ein polyklonaler Kaninchen-Antikörper, mit menschlichem Serum absorbiert, von der Firma Dako (Hamburg, Deutschland; Z 311).

Zur Immunisierung dieses Antikörpers wurde ebenfalls nach der von Moore beschriebenen Methode (94) aus Rinderhirn gewonnenes S-100-Protein verwendet. Der Antikörper wurde wie unten beschrieben mit Biotin-NHS (N-Hydroxy-Succinimid) markiert und anschließend 1:1.000 in LKC-Puffer verdünnt und mit 50% Pferdeserum, 10 mmol/l CaCl_2 und 1% Kaninchenserum versetzt.

Um den zweiten eingesetzten Antikörper zu biotinylieren, wurden jeweils ca. 10 mg Antikörper nach Fällung mit 20-prozentigem Polyethylenglycol (PEG) 6000 (Merck, Darmstadt, Deutschland) in Carbonatpuffer 0,05 mol/l, pH 9,6 (Merck) resolubilisiert und mit 1,5 mg Biotinamidocaproylester (Sigma, Deisenhofen, Deutschland), gelöst in 50 μl wasserfreiem Dimethylformamid, über Nacht bei 4°C inkubiert. Das nicht gebundene Biotin wurde mit TRIS/HCl 0,05 mol/l, pH 7,5 (Merck) eluiert und anschließend mittels Gelfiltration über eine Sephadex G100[®]-Säule (Pharmacia, Uppsala, Schweden) getrennt. Die den Antikörper enthaltenden Fraktionen wurden mittels photometrischer Absorption bei 280 nm bestimmt. Schließlich wurden sie gepoolt und in 200 μl Portionen bei -80°C gelagert.

2.1.2.10 Markierung des Streptavidin mit Europium

Um sich des Messprinzips des DELFIA[®] bedienen zu können, musste das eingesetzte Streptavidin an ein Lanthanid gekoppelt werden. Hierzu wurden 20 mg Streptavidin (Biomol, Hamburg, Deutschland) entsprechend der Herstellervorschrift mit dem Europium Labelling-Reagent[®] (Pharmacia) markiert. Der nicht gebundene Europiumkomplex wurde analog dem Vorgehen bei der Trennung der biotinylierten Antikörper über Sephadex G100[®] mit TRIS/HCl 0,05 mol/l, pH 7,5 getrennt, die Protein-enthaltenden Fraktionen gepoolt und zu je 200 μl eingefroren. Der Markierungserfolg wurde durch Messung von 10 μl einer 1:10.000-Verdünnung im Fluorometer kontrolliert.

2.1.3 Assay-Schema

Alle Messungen wurden doppelt und bei Raumtemperatur vorgenommen.

Zunächst wurden die mit dem Festphasen-Antikörper beschichteten Platten zweimal mit der TRIFMA-Waschlösung gewaschen und mit 300 μl einer Nachbeschichtungslösung je Vertiefung 15 Minuten inkubiert. Diese setzte sich aus Carbonat-Puffer, 50 mmol/l, pH 9,6 und 10 g/l BSA (Bovine Serum albumin) zusammen. Nun wurden die Platten nochmals mit der TRIFMA-Waschlösung gewaschen, bevor 200 μl von zuvor 1:100 verdünnten Standards, Kontrollen und Proben je Vertiefung dazugegeben und dann zusammen mit je 50 μl Pferdeserum mit 25 mmol/l CaCl_2 auf dem Schüttler für

zwei Stunden inkubiert wurden. Nach einem dreimaligen Waschgang mit der Waschlösung wurden 200 µl des zweiten, wie oben beschrieben an Biotin gekoppelten Antikörpers je Vertiefung hinzu pipettiert und wieder eine Stunde inkubiert. Es schloss sich wiederum ein dreifacher Waschgang mit der TRIFMA-Waschlösung an. Anschließend wurden 200 µl pro Vertiefung des zuvor mit 20 ml LKC-Puffer verdünnten gemäß Herstellervorschrift aneinander gekoppelten Streptavidin-Europiums hinzugegeben und eine halbe Stunde inkubiert. Zum Schluss wurde nach einem letzten dreifachen Waschgang 200 µl Enhancement Lösung je Vertiefung pipettiert. Nach 15 Minuten letzter Inkubationszeit konnten die in dieser Weise behandelten Platten im Fluorometer gemessen werden.

2.1.4 Validierung des Assays

2.1.4.1 Bestimmung der Wiederfindung

Zur Überprüfung der Spezifität der Meßmethode bezüglich unterschiedlicher S-100-Protein-Subtypen wurden zum einen die zur Kalibration verwendeten aus Rinderhirn isolierten S-100-Proteine (S-100_{αβ}, S-100_{αα} und S-100_{ββ} von Sigma) dem als Verdünnungsmedium eingesetzten Pferdeserum zugesetzt und gemessen. Die von Sigma in lyophilisierter Form gelieferten S-100-Proteine a, a₀ und b (entsprechend den Dimeren αβ, αα und ββ) wurden zunächst zu einer Ausgangskonzentration von 1 mg/l vorverdünnt. Anschließend wurde von dieser Ausgangslösung dem Pferdeserum so viel Proteinlösung zugesetzt, dass rechnerisch Endkonzentrationen von 1 bzw. 10 µg/l S-100_a (αβ), 0,1 und 1 µg/l S-100_b (ββ) sowie 10.000 und 1.000 µg/l S-100_{a0} (αα) resultierten. Die Kreuzreaktion wurde als Absolutmesswert und als prozentuale Kreuzreaktion ausgedrückt.

Zum anderen wurde ein Mischexperiment durchgeführt. Hierfür wurden 30 Plasmaproben jeweils zwei definierte Mengen S-100-Protein (1 und 10 µg/l) als Präparation aus Rinderhirnen (S-100_{a/b}, 1:1, die die dimeren Proteine S-100_{αβ} und S-100_{ββ} in zu 98% reiner Form enthielten; Sigma) zugesetzt. Zusätzlich wurden vier Patientenproben zu gleichen Teilen gemischt. Nach der Messung wurde die Wiederfindung nach folgender Formel errechnet:

$$\text{Wiederfindung} = \frac{\text{Istwert}}{\text{Sollwert}} \cdot 100 \quad [\%]$$

2.1.4.2 Bestimmung der unteren Nachweisgrenze

Die untere Nachweisgrenze wurde mittels 20-facher Messung des Verdünnungsmediums und Addition der dreifachen Standardabweichung zum Mittelwert der gemessenen Impulsraten bestimmt.

2.1.4.3 Bestimmung der Referenzwerte

Zur Bestimmung des Referenzwertes für das S-100-Protein im Plasma wurde von 120 gesunden Blutspendern der S-100-Protein Plasmaspiegel gemessen.

2.1.4.4 Präzisionsprofile

Die Intraassayvarianz wurde mittels einer 20-maligen Messung je einer Probe mit niedriger, mittlerer und hoher Konzentration in einem Assaylauf bestimmt. Analog hierzu wurde zur Bestimmung der Interassayvarianz je eine Probe mit niedriger, mittlerer und hoher Konzentration in Assayläufen an 20 unterschiedlichen Tagen gemessen. Ergänzend wurden aus 15 konsekutiven Assays Doppelwertpräzisionsprofile erstellt. Hierzu wurden die Mittelwerte der Doppelwertvariationskoeffizienten von Messungen unterteilt nach vier Konzentrationsbereichen: $<0,1$; $0,1-0,49$; $0,5-1,0$ und $>1,0$ $\mu\text{g/l}$ ($n = 222$) ermittelt.

2.2 Statistische Methoden

Für diese Studie ist eine Stichprobe von 44 Schlaganfallpatienten gewonnen worden. Alle Schlaganfallpatienten, die in die Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck in einem bestimmten Zeitraum zur Aufnahme kamen, wurden in die Studie aufgenommen. Anhand dieser Stichprobe sollten Aussagen zur Grundgesamtheit aller Schlaganfallpatienten gemacht werden. Dafür wurden statistische Tests durchgeführt: Zur Feststellung eines Zusammenhanges zwischen zwei Merkmalen (A und B) ist der Spearman-Korrelationskoeffizient nach der unten angegebenen Formel berechnet worden. Dieser kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Je näher der Betrag des Wertes bei 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang. Ist der Koeffizient negativ, besteht eine ungleichsinnige Korrelation, das heißt, dass bei steigendem Wert a, der Wert b sinkt. Umgekehrt besteht eine gleichsinnige Korrelation bei positivem Koeffizienten. Hier steigt der Wert a bei steigendem Wert b an.

Um zwei oder mehrere unabhängige Stichproben miteinander vergleichen und um die Signifikanz möglicher Unterschiede bestimmen zu können, wurden der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney (zwei Stichproben) bzw. der H-Test nach Kruskal-Wallis (mehrere Stichproben) angewendet. Sie untersuchen die Hypothese, ob zwei (U-Test)

oder mehrere unabhängige Stichproben (H-Test) der gleichen Grundgesamtheit entstammen.

Folgende Formeln sind für die statistischen Auswertungen in dieser Studie verwendet worden:

Mittelwert:
$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j$$

n = Anzahl der Werte

Median:
$$\tilde{x} = \begin{array}{l} \text{mittlerer Wert für ungerade } n, \\ \text{Mittelwert der beiden mittleren Werte für} \\ \text{gerade } n \end{array}$$

durchschnittliche Abweichung:
$$d = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - x_{\text{soll}}|$$

Varianz:
$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2$$

Standardabweichung:
$$s = \sqrt{s^2}$$

Spearman'scher
Rangkorrelationskoeffizient:
$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n (R_i - \bar{R}) \cdot (S_i - \bar{S})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (R_i - \bar{R})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (S_i - \bar{S})^2}}$$

R_i = Rang der i -ten Beobachtung des ersten Merkmals

S_i = Rang der i -ten Beobachtung des zweiten Merkmals

U-Test:
$$U(m; n) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m D_{ij}$$

n, m Stichprobenumfänge

H-Test:
$$H = \left[\frac{12}{n(n+1)} \right] \cdot \left[\sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} \right] - 3(n+1)$$

$n_1 \dots n_k$ Stichprobenumfänge

R_i Summe der Rangzahlen der i -ten Teilstichprobe

2.3 Patientenrekrutierung

In der Zeit von Februar bis Oktober 1995 wurde jeder Patient, der wegen des Verdachts auf einen zerebralen ischämischen Insult in die Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität zu Lübeck eingeliefert wurde, nach einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten selber oder, im Falle eines Unvermögens, weil der

Patient nicht ansprechbar oder aphasisch war, von den Familienangehörigen des Patienten, in die Studie aufgenommen.

Insgesamt waren dies 70 Patienten, von denen 26 aus verschiedenen Gründen nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten, so dass schließlich 44 Patienten für die Auswertung zur Verfügung standen. Von den letztlich nicht berücksichtigten 26 Patienten sind 22 ausgeschieden, weil die Symptomatik komplett rückläufig war und es sich nicht um einen ischämischen Insult, sondern um eine TIA oder PRIND (prolonged ischemic neurological deficit) handelte. Bei den übrigen vier Patienten bestätigte sich die primäre Verdachtsdiagnose Schlaganfall nicht. Einer dieser Patienten hatte ein Hirnstammgliom, einer eine Encephalomyelitis dissiminata und zwei dieser Patienten eine Parenchymblutung.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität zu Lübeck hat in ihrer Sitzung vom 13.02.1995 gegen die Durchführung der Studie unter der Nummer 95-009 keine Bedenken geäußert (Aktenzeichen 9/95 143 Pu).

2.4 Probengewinnung und -verarbeitung

Bei den Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, sind venöse Blutentnahmen in NH₄-Heparin-beschichteten Röhrchen zu je 4 ml vorgenommen worden. Diese wurden von den behandelnden Ärzten zusammen mit der Routineblutabnahme durchgeführt und fanden vorzugsweise an den Tagen eins, drei, vier, sieben und vierzehn statt. Bei acht Patienten konnte in den ersten neun Tagen ihres Aufenthaltes in der Klinik täglich Blut entnommen werden. Bei neun Patienten konnte nach dem 14. Tag nach Einsetzen der Symptome noch eine Blutentnahme stattfinden.

Die Blutproben wurden dann innerhalb von 4 ± 2 Stunden zentrifugiert und in 500 µl-Portionen in Eppendorf-Reaktionsgefäßen® bei -80°C eingefroren.

2.5 Computertomographie und Volumetrie

Die CT-Volumetrie wurde im Rahmen von Kontroll-Computertomogrammen durchgeführt. Diese Kontroll-CTs wurden nach klinischer Indikation am Tag $4 \pm 2,2$ (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung s) nach dem Auftreten der Symptome von den Neurologen angeordnet. Diese Computertomogramme sind mit der Volumetrie an einem Siemens Somatom PlusS® durchgeführt worden. Die Volumetrie selber wurde in allen Fällen von dem gleichen Neuroradiologen durchgeführt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

Das Infarktareal wurde auf jeder Schicht, in der es sichtbar war, mit der Maus umfahren (siehe Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4) und der Computer errechnete

mittels der von der Firma Siemens implementierten Software aus den jeweiligen Flächen und der dazugehörigen Schichtdicke das Volumen.

Wenn kein Infarktareal darzustellen war, aufgrund der Symptomatik aber ein Infarkt anzunehmen war, sind wir von einem Infarktvolumen von 0,0 ml ausgegangen. Dieses war bei den Computertomogrammen von fünf Patienten mit Hirnstamminfarkten und drei Patienten mit Mediainfarkten der Fall. In diesen Fällen wurden die Diagnosen klinisch-neurologisch von den behandelnden Neurologen gestellt.

Abbildung 2: Mediainfarkt

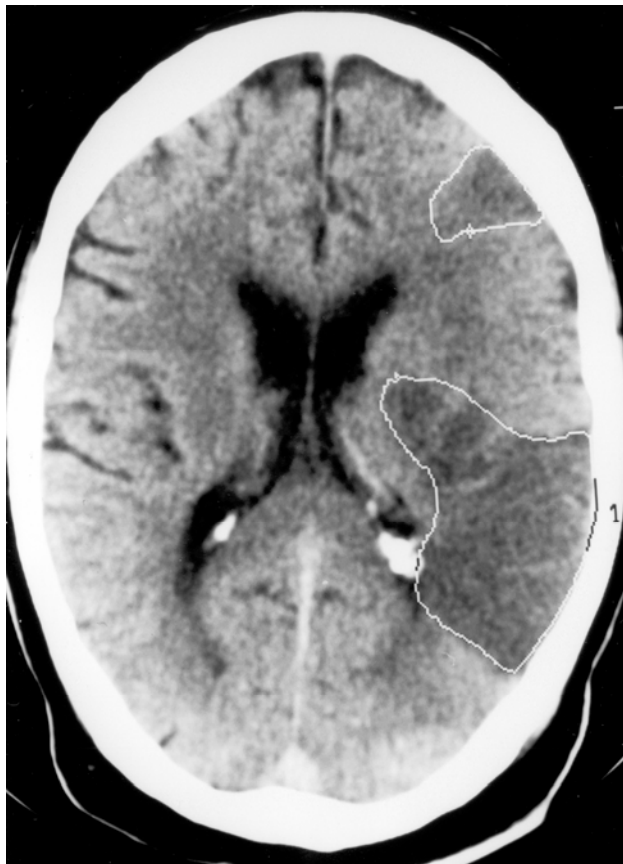


Abbildung 2: Beispiel einer Volumetrie eines Mediainfarktes

Abbildung 3: Kleinhirninfarkt



Abbildung 3: Beispiel einer Volumetrie eines Kleinhirninfarktes

Abbildung 4: Hirnstamminfarkt



Abbildung 4: Beispiel einer Volumetrie eines Hirnstamminfarktes

2.5.1 Validierung der CT-Volumenmessung

Die Volumetrie wurde mittels eines selbst erstellten Phantoms validiert. Hierfür wurden in einen Schädel zwei mit Wasser und 15% Röntgenkontrastmittel (Ultravist®, Schering, Berlin, Deutschland) gefüllte Ballons gelegt und zur Verhinderung von Luftartefakten unter Wasser ein Computertomogramm dieses so präparierten Schädels angefertigt. Um die Intraoperator-Varianz zu evaluieren, wurden diese Computertomogramme auf dieselbe Art und Weise wie die der Patienten je zehnmal von dem gleichen Untersucher volumetriert. Das so erhaltene Volumen wurde mit dem tatsächlichen Volumen der Ballons, welches mittels Messzylindern bestimmt wurde, verglichen.

Bei dem ersten, größeren Ballon ergab sich bei einer Standardabweichung von 0,636 ml (0,535%) ein mittleres Volumen von 118,6 ml, was um 10,32% höher lag als das tatsächliche Volumen (gewogen 107,5 g).

Bei dem zweiten, kleineren Ballon ergab sich bei einer Standardabweichung von 0,790 ml (2,2%) ein mittleres Volumen von 35,6 ml, was um 2,6% höher lag als das tatsächliche Volumen (gewogen 34,6 g).

Abbildung 5: großer Ballon

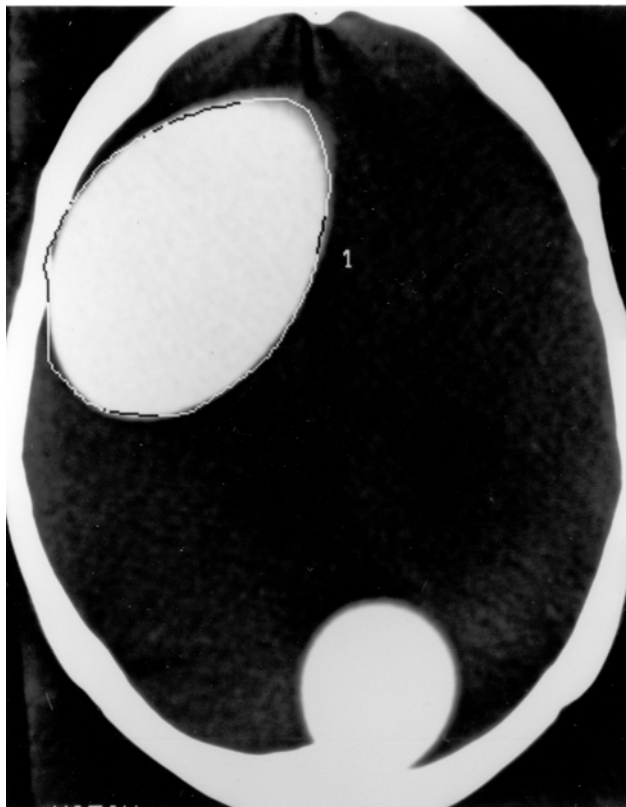


Abbildung 5: Volumetrie des Phantoms. Großer Ballon.

Abbildung 6: kleiner Ballon

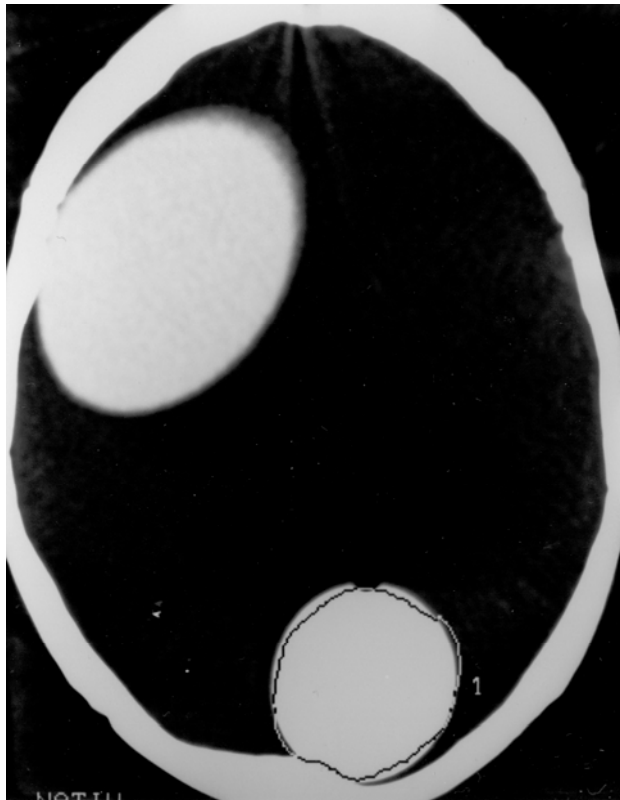


Abbildung 6: Volumetrie des Phantoms. Kleiner Ballon.

2.6 Klinischer Verlauf (Outcome)

Um den klinischen Verlauf und das Outcome bewerten zu können, wurden zwei verschiedene Skalen gewählt, die weiter unten beschrieben werden. Die benötigten klinischen Daten wurden den Entlassungsbriefen entnommen. Die Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung sind dort umfassend dargestellt. Ebenso wird der klinische Verlauf in diesen Unterlagen in ausreichendem Maße dokumentiert. Wenn der Inhalt des Entlassungsbriefes nicht genügend aussagekräftig war, um den Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung gemäß den Beurteilungsskalen beurteilen zu können, wurde der Pflegebericht des Pflegepersonals (in zwei Fällen) oder der Abschlußbericht einer Logopädin (in einem Fall) herangezogen. Auf diese Weise wurde das Outcome der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung klassifiziert. Um das Langzeit-Outcome beurteilen zu können, wurden die Patienten sechs Monate nach dem Infarkt telefonisch befragt.

2.6.1 Glasgow outcome scale (GOS)

Jenett und Bond (63) haben diese Skala zur Beurteilung des Outcome der Patienten drei Monate nach einer Hirnschädigung aufgestellt. An diese Skala haben wir uns

angelehnt, indem wir die Formulierung übernommen haben, aber - wie schon erläutert - die klinischen Defizite der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung und zusätzlich nicht drei Monate, sondern sechs Monate nach dem Infarkt beurteilt haben.

Aus der folgenden Tabelle ist die Einteilung der einzelnen Stufen ersichtlich:

Tabelle1: GOS

Grad 1	Patient gestorben
Grad 2	Apallisches Syndrom
Grad 3	Schwere Behinderung
Grad 4	Mittelschwere Behinderung
Grad 5	Gute Erholung

Tabelle 1: Einteilung der Glasgow outcome scale (GOS)

2.6.2 Activities of daily living (ADL)

Hierbei haben wir die Formulierung von Millikan (88) in der Weise geringfügig modifiziert, dass eine Kategorie für die gestorbenen Patienten zusätzlich eingerichtet wurde. Diese Skala ist ähnlich wie die Glasgow outcome scale, sie hat allerdings eine Kategorie mehr und wird in umgekehrter Reihenfolge durchnummeriert wie die GOS. Außerdem hat sie eine Stufe, die den Patienten als leicht behindert beschreibt, was sie von der GOS unterscheidet.

Auch hier sind der folgenden Tabelle die Einteilungen in die einzelnen Stufen zu entnehmen:

Tabelle 2: ADL

Grad 1	Patient nicht mehr beeinträchtigt
Grad 2	Leichte Behinderung
Grad 3	Stärkere Behinderung, aber selbständige Versorgung
Grad 4	Keine selbständige Versorgung
Grad 5	Bettlägerig, ständig auf fremde Hilfe angewiesen
Grad 6	Patient gestorben

Tabelle 2: Einteilung der Activity of daily living (ADL) Skala

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Es wurden insgesamt 44 Patienten in die Studie aufgenommen. Sie waren zwischen 22 und 86 Jahren alt. Der Mittelwert des Alters lag bei 65,1 Jahren und der Median bei 64,5 Jahren. 75% der Patienten waren unter 75 Jahre alt. Es waren 27,3% ($n = 12$) der Studienpatienten weiblich und 72,7% ($n = 32$) männlich. Supratentoriell lokalisierte Infarkte hatten 72,7% ($n = 32$) der Patienten, 27,3% ($n = 12$) der Infarkte waren infratentoriell lokalisiert. Die Infarkte waren zwischen 0,0 und 380,0 ml groß. Der Mittelwert lag bei $54,90 \text{ ml} \pm 85,73 \text{ ml}$ ($\pm$ Standardabweichung s). Der Median betrug 13,85 ml. Die Patienten blieben im Mittel $17 \pm 8,2$ Tage in der Klinik. Die Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und dem Eintreffen in der Klinik betrug zwischen null und vier Tagen, im Mittel $0,7 \pm 0,9$ Tage. Die Gruppe der infratentoriellen Infarkte unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,0997$) von der Gruppe der supratentoriellen Infarkte im Bezug auf das S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum, sie unterschied sich wohl aber signifikant ($p = 0,0007$) im Hinblick auf das Infarktvolumen. Hier wurde zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney durchgeführt (siehe auch Kapitel 2.2).

3.2 Daten des S-100B-Protein DELFIA-Assays

3.2.1 Wiederfindung

Der Assay reagierte hauptsächlich mit dem S-100B-Protein.

Das dimere Protein S-100A1-A1 ($\alpha\alpha$ oder S-100_{a0}) in einer Konzentration von 10.000 $\mu\text{g/l}$ wurde mit 6,63 $\mu\text{g/l}$ gemessen. Die 1.000 $\mu\text{g/l}$ enthaltende Probe wurde mit 0,58 $\mu\text{g/l}$ gemessen. Dies entspricht prozentualen Kreuzreaktionen von 0,06 bis 0,07%.

Das dimere Protein S-100A1-B ($\alpha\beta$ oder S-100_a) in einer Konzentration von 10 $\mu\text{g/l}$ wurde mit 5,18 $\mu\text{g/l}$ bestimmt. Proben mit 1 $\mu\text{g/l}$ S-100A1-B maß der DELFIA Assay mit 1,29 $\mu\text{g/l}$. Dies entspricht prozentualen Kreuzreaktionen von 52 bis 129% für den DELFIA Assay.

In einer Konzentration von 0,1 $\mu\text{g/l}$ wurde das dimere S-100B-B (S-100_b oder $\beta\beta$) mit 2,38 $\mu\text{g/l}$ gemessen; in einer Konzentration von 1 $\mu\text{g/l}$ mit 6,00 $\mu\text{g/l}$, entsprechend prozentualen Kreuzreaktionen von 600 bis 2381%. Das Detektions-Verhältnis für S-100_b gegenüber S-100_a war ca. 14:1.

Die Wiederfindungsraten lagen im Heparinplasma nach Zusatz bestimmter Mengen S-100 $\alpha\beta$ und S-100 $\beta\beta$ (gemischt im Verhältnis 1:1) bei 95% bzw. zwischen 94 und 103% (Zusatz zu Probanden- bzw. Patientenplasma). Im Mischversuch lag die Wiederfindung zwischen 89,7 und 100,6%.

In Heparinplasma ist das S-100B-Protein bei 20°C für 24 Stunden (10% Konzentrationsabfall), bei 4°C für vier Tage (ohne Konzentrationsabfall) und bei -20°C für mindestens sechs Monate stabil. Auch mehrmaliges Auftauen und Wiedereinfrieren verändert die S-100B-Protein Konzentration in Heparinplasma nicht (91).

3.2.2 Untere Nachweisgrenze, Standardkurve

Die untere Nachweisgrenze des S-100B-Protein Assays lag bei 0,015 $\mu\text{g/l}$ ($n = 24$, $0 + 3s$). Die folgende Tabelle und Grafik zeigen eine typische Eichkurve dieses Assays. Sie reicht von 0,02 $\mu\text{g/l}$ bis 25 $\mu\text{g/l}$.

Tabelle 3: Werte der Standardkurve

S-100 Protein Standardkonzentration [$\mu\text{g/l}$]	Gemessenes Fluoreszenzsignal [Impulse/s]
0,02	11.300
0,1	20.345
0,5	65.687
2,5	202.395
12,5	536.632
25	999.512

Tabelle 3: Werte der Standardkurve des S-100B-Protein Assays

Abbildung 7: Standardkurve

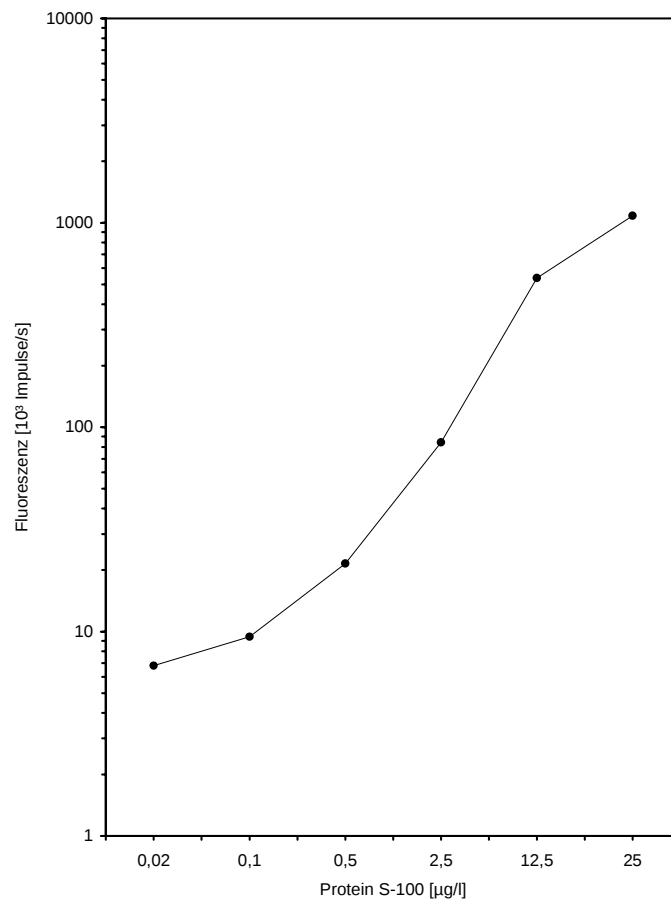


Abbildung 7: Typische Eichkurve der S-100B-Protein Standards für den S-100B-Protein Assay

3.2.3 Referenzwerte

Es wurde von 120 gesunden Blutspendern der S-100B-Protein Plasmaspiegel gemessen. Diese Blutspender waren zwischen 18 und 65 Jahren alt (im Mittel $37,6 \pm 13,1$ Jahre); 60 Probanden waren Frauen und 60 Männer.

Der Mittelwert des S-100B-Protein Plasmaspiegels lag bei $0,069 \mu\text{g/l}$ mit einer Standardabweichung von $0,058$; der Median betrug $0,054 \mu\text{g/l}$. Es gab keine signifikanten Geschlechts- oder Altersunterschiede, was auch mit den Ergebnissen einer späteren Studie konsistent war (137).

Die obere Grenze des Referenzbereiches betrug $0,113 \mu\text{g/l}$ (95. Perzentil).

3.2.4 Präzisionsprofile

Die Intraassayvarianz lag bei 3,2%, 2,1% und 2,3% (für $0,51 \mu\text{g/l}$, $5,97 \mu\text{g/l}$ bzw. $11,4 \mu\text{g/l}$, $n = 20$). Die Interassayvarianz betrug 11,5%, 7,9% und 7,8% für $0,45 \mu\text{g/l}$, $4,79 \mu\text{g/l}$ und $15,45 \mu\text{g/l}$ ($n = 21$).

Die Mittelwerte der Doppelwertvariationskoeffizienten betrugen 7,9% für den Bereich $<0,1 \mu\text{g/l}$, 3,6% für den Bereich $0,1-0,49 \mu\text{g/l}$, 3,2% für den Bereich $0,5-1,0 \mu\text{g/l}$ und 2,2% für den Bereich $>1,0 \mu\text{g/l}$.

3.3 S-100B-Protein Plasmaspiegelverlauf nach einem Infarkt

Der S-100B-Protein Plasmaspiegel stieg in unserem Kollektiv nach einem Infarktereignis auf ein Maximum an, welches am dritten Tag nach dem Infarkt auftrat, und fiel danach wieder langsam auf den Ausgangswert ab. Wir haben bei den 44 Patienten unserer Studie festgestellt, dass der Mittelwert der Tage, an denen das Maximum zu messen war, bei 3,273 Tagen (Standardabweichung: $s = 2,0$) nach dem Infarktereignis und der Median an Tag drei lag. Es zeigten 75% der Patienten das Maximum des S-100B-Protein Plasmaspiegels vor dem fünften Tag nach dem Infarkt. Bei den acht Patienten, bei denen nach der Aufnahme in den ersten neun Tagen täglich Blut abgenommen werden konnte, lag das Maximum durchschnittlich an Tag 2,5 ($s = 1,3$). Nach den neun Tagen war der S-100B-Protein Plasmaspiegel bei der Mehrzahl dieser acht Patienten wieder in den Bereich des Normalwertes gefallen. Die nachfolgende Grafik zeigt den Verlauf des S-100B-Protein Plasmaspiegels in den ersten neun Tagen nach dem Schlaganfall dieser acht Patienten.

Abbildung 8: gemittelter Verlauf (S-100-Protein bei 8 Patienten)

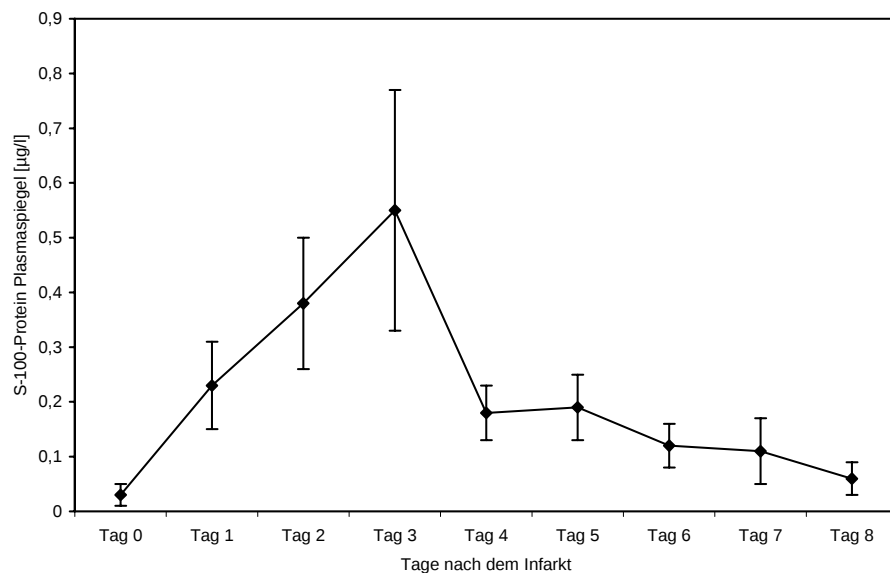


Abbildung 8: Gemittelter Verlauf des S-100-Protein Plasmaspiegels von 8 Patienten, bei denen in den ersten neun Tagen nach dem Infarkt täglich Blut abgenommen werden konnte.

Das Maximum selber nahm Werte zwischen $0,013 \mu\text{g/l}$ und $4,100 \mu\text{g/l}$ an. Der Mittelwert lag bei $0,552 \mu\text{g/l}$ ($s = 0,814$) und der Median bei $0,110 \mu\text{g/l}$. 75% der Patienten

ten hatten ein S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum unter $0,774 \mu\text{g/l}$ und 95% der Patienten unter $1,834 \mu\text{g/l}$.

Die nachfolgende Grafik zeigt beispielhaft den S-100B-Protein Plasmaspiegel-Verlauf von einem Patienten. Dieser Patient wurde notfallmäßig mit einer vorwiegend motorischen Aphasie und einer armbetonten Hemiparese rechts in die Klinik aufgenommen. Das kraniale Computertomogramm am Tag nach der Aufnahme zeigte einen Infarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media und anterior links mit einem Volumen von 195 ml. Die transkranielle Dopplersonographie zeigte einen Verschluss der linken Arteria carotis interna. Im Verlauf entwickelte der Patient eine globale Aphasie und eine komplette Hemiplegie rechts. Der Patient bekam als Zeichen einer zentralen Dysregulation zentrales Fieber bis 39°C , wurde somnolent bis soporös und wurde dann drei Tage nach dem Infarkt ereignis auf die Intensivstation zur kontrollierten Hyperventilation verlegt, wo er weitere drei Tage später verstarb. Eine Entlastungsoperation wurde nicht durchgeführt, da der Infarkt in der sprachdominanten Hemisphäre lokalisiert war. Der S-100B-Protein Plasmaspiegel stieg schnell von dem Ausgangswert bei Aufnahme von $0,082 \mu\text{g/l}$ bis auf Werte von $0,971 \mu\text{g/l}$ an Tag drei an. Nach dem Beginn der kontrollierten Hyperventilation zeigte sich parallel zur kurzfristigen klinischen Erholung auch ein niedrigerer S-100B-Protein Plasmaspiegelwert. An Tag vier lag der Wert nur noch bei $0,484 \mu\text{g/l}$, aber bereits am fünften Tag war er wieder auf $1,097 \mu\text{g/l}$ gestiegen. Am sechsten Tag war der Spiegel auf $1,837 \mu\text{g/l}$ angestiegen.

Abbildung 9: Beispielverlauf

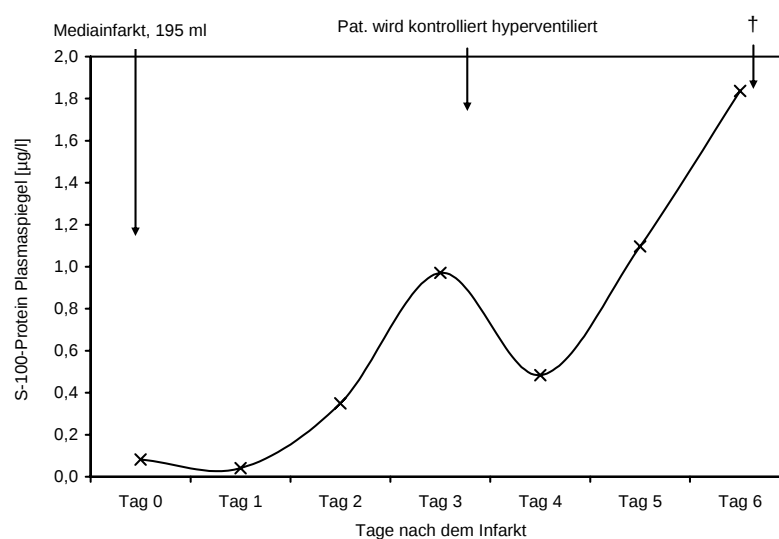


Abbildung 9: S-100B-Protein Spiegelverlauf eines Patienten, der sechs Tage nach dem Infarkt verstarb. Der klinische Verlauf lässt sich gut am S-100B-Protein Spiegelverlauf nachvollziehen.

Abschließend ist in der folgenden Grafik (Abbildung 10) der gemittelte Verlauf des S-100B-Protein Plasmaspiegels in den ersten acht Tagen nach einem Infarkt ereignis dargestellt. Hierfür wurde der Mittelwert der S-100B-Protein Werte der jeweiligen Tage von den Patienten der Studie, die im weiteren Verlauf nicht gestorben sind, gebildet und aufgetragen. Den S-100B-Protein Plasmaspiegel der Patienten, die ihren Infarkt nicht überlebt haben, sind nicht mit in die Grafik einbezogen, da dieser, wie bereits erläutert, bei diesen Patienten immer weiter anstieg, bzw. schon am ersten Tag nach dem Infarkt ereignis sehr hoch war. Das hätte die Grafik in der Weise verfälscht, dass die Verlaufskurve nicht wieder auf Normalwerte gefallen wäre und auch schon mit erhöhten Werten am ersten Tag begonnen hätte.

Abbildung 10: gemittelter Verlauf (S-100-Protein, 39 Patienten)

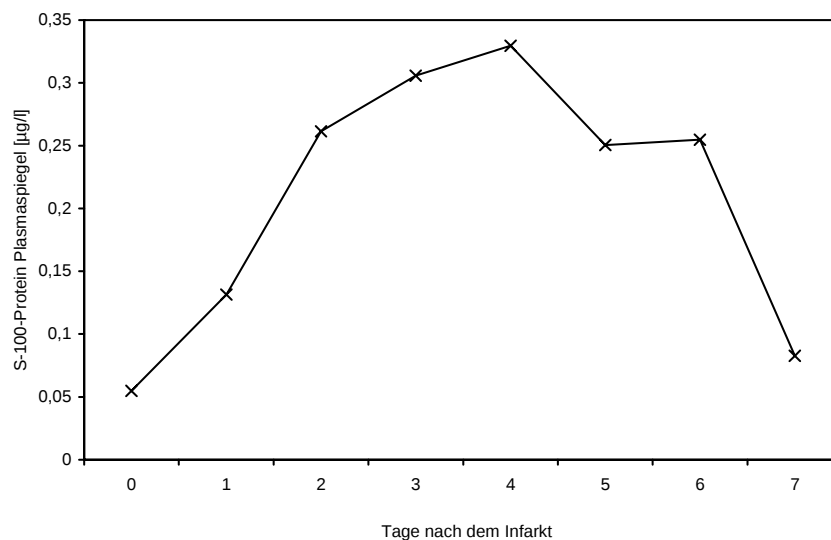


Abbildung 10: Gemittelter S-100B-Protein Plasmaspiegel-Verlauf der ersten acht Tage nach dem Infarkt (n = 39). Auf die Darstellung der Standardabweichung wurde aufgrund einer besseren Übersicht bewusst verzichtet.

3.4 Volumenmessung anhand der Computertomographie

Von den insgesamt 44 Patienten der Studie ist bei 36 Patienten ein- oder mehrmals eine Volumetrie anhand des CTs durchgeführt worden. Bei den übrigen acht Patienten war im CT kein morphologisches Korrelat zu der klinischen Symptomatik eines Schlaganfalles zu sehen. Bei diesen Patienten haben wir, wie weiter oben schon erläutert, das Volumen des Infarktes gleich 0,0 ml gesetzt.

Die Computertomogramme für die Volumetrien wurden am Tag vier $\pm$ 2,2 (Tag $\pm$ Standardabweichung s) nach dem Infarkt ereignis durchgeführt. Sie sind zwischen

dem ersten und elften Tag durchgeführt worden. Der Mittelwert lag bei 3,8 Tagen und der Median bei 3,0 Tagen.

Insgesamt wurden Volumina zwischen 0,0 ml und 380,0 ml gemessen. Der Mittelwert lag bei 54,9 ml und der Median bei 13,9 ml ($s = 85,7$). Es hatten 75% der Patienten einen Infarkt mit einem Volumen unter 95,6 ml. Wie schon erwähnt, hatten acht Patienten (18,2%) ein Infarktvolumen von 0,0 ml. Sichtbare Infarkte unter 5,0 ml Volumen sind in sieben Fällen (15,9%) gemessen worden. Mittlere Infarkte einer Größe zwischen 5,0 ml und 20,0 ml kamen bei zwölf Patienten (27,2%) zur Darstellung. Bei sechs Patienten (13,6%) konnten wir große Infarktvolumina zwischen 20,0 ml und 100,0 ml volumetrieren. Elf Patienten (25%) hatten sehr große Infarkte mit einem Volumen über 100,0 ml. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Grafik noch einmal zusammengefasst dargestellt:

Abbildung 11: Infarktgröße in Volumenklassen

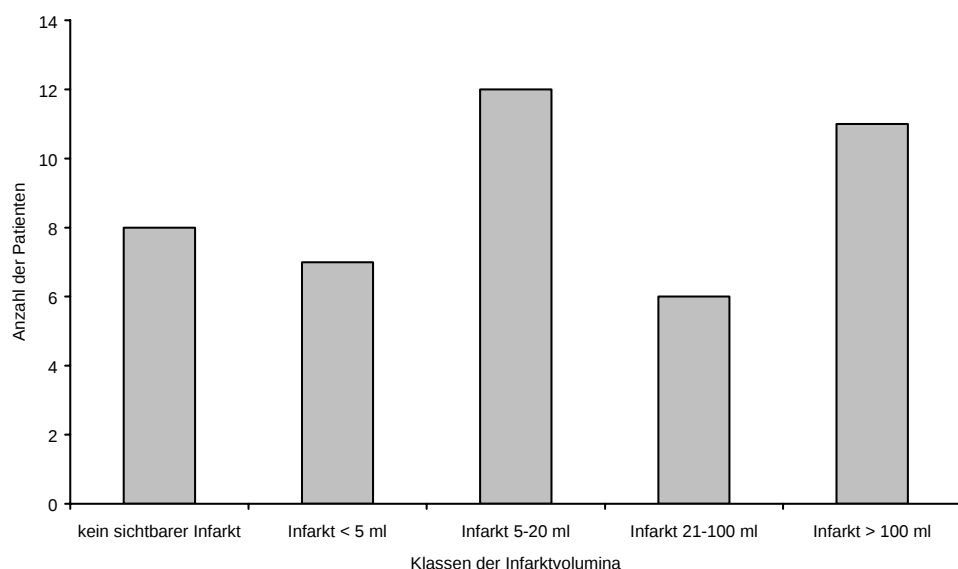


Abbildung 11: Einteilung der Patienten nach Infarktgröße in verschiedene Volumenklassen.

3.5 Klinischer Verlauf und Outcome nach einem Infarkt

Die Verweildauer der 44 Patienten betrug zwischen einem und 36 Tagen. Im Mittel lag sie bei 16,9 Tagen und der Median betrug 17,5 Tage. 75% der Patienten waren nach 21 Tagen entlassen. Die besonders kurzen Liegezeiten wurden durch den Tod der jeweiligen Patienten verursacht.

Längstens vier Tage nach dem Beginn der Symptomatik waren alle Patienten stationär aufgenommen, im Mittel nach 0,7 Tagen. Es waren 75% der Patienten nach einem Tag in der Klinik.

Die Symptomatik der Patienten bei ihrer Aufnahme wurde nach der oben schon erläuterten Activity of daily living Skala (ADL) klassifiziert, um eine Übersicht über den Verlauf zu erhalten. Danach hatten fünf Patienten (11,4%) bei Aufnahme den ADL-Grad 2, das heißt, sie litten nur unter leichten Behinderungen. Acht Patienten (18,2%) litten unter stärkeren Behinderungen, konnten sich aber noch weitgehend selber versorgen, wurden also als ADL-Grad 3 eingestuft. Als ADL-Grad 4 ließen sich sieben Patienten (15,9%) klassifizieren. Es waren jedoch 54,5% (n = 24) der Patienten bei Aufnahme bettlägerig und ständig auf fremde Hilfe angewiesen, so dass sie als ADL-Grad 5 klassifiziert wurden.

Bei Entlassung wurden nur noch sieben Patienten (15,9%) als ADL-Grad 5 klassifiziert. Fünf Patienten (11,4%) waren gestorben, was als ADL-Grad 6 definiert wurde. 15,9% der Patienten (n = 7) sind ohne nennenswerte Beeinträchtigungen entlassen worden, was dem ADL-Grad 1 entspricht. Es waren bei Entlassung 25% der Patienten (n = 11) dem ADL-Grad 2, 13,6% (n = 6) der Patienten waren dem ADL-Grad 3 und acht Patienten (18,2%) dem ADL-Grad 4 zugeordnet.

Die nachfolgende Grafik zeigt die Symptomatik der Patienten nach der ADL Skala zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie der Entlassung einander gegenübergestellt.

Abbildung 12: ADL (Aufnahme - Entlassung)

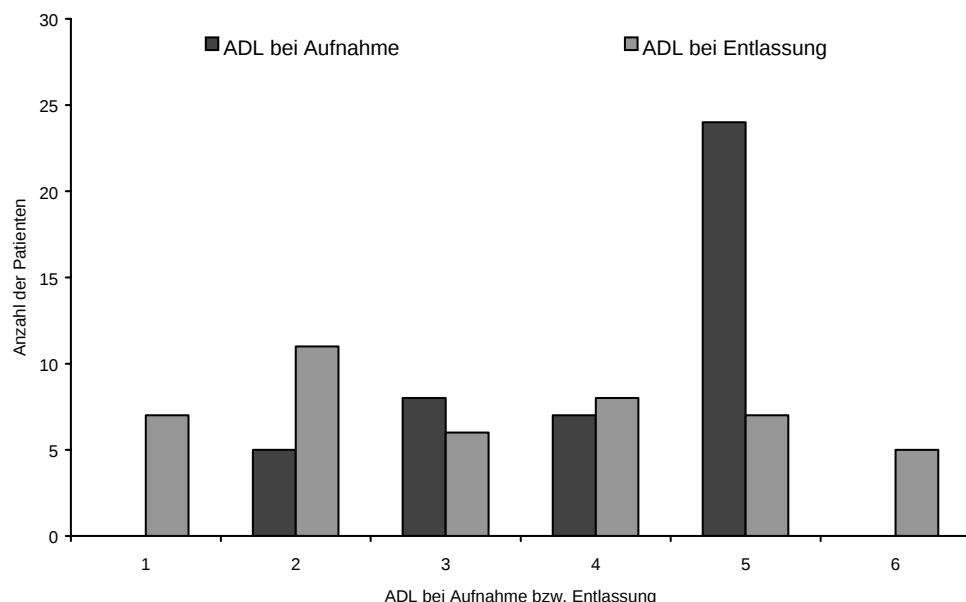


Abbildung 12: Symptomatik der 44 Patienten nach der ADL Skala zum Zeitpunkt der Aufnahme (AADL) sowie der Entlassung (EADL).

ADL Grad 1: Patient nicht mehr beeinträchtigt; Grad 2: Leichte Behinderung; Grad 3: Stärkere Behinderung, aber selbständige Versorgung; Grad 4: keine selbständige Versorgung; Grad 5: Bettlägerig, ständig auf fremde Hilfe angewiesen; Grad 6: Patient gestorben.

Da bei Aufnahme keiner der Patienten bereits gestorben oder ohne Beeinträchtigung war, sind bei diesen Kategorien keine dunklen Säulen eingezeichnet.

Nach der Glasgow outcome scale (GOS) waren bei der Entlassung fünf Patienten (11,4%) als Grad 1, 16 Patienten (36,4%) als Grad 3, fünf Patienten (11,4%) als Grad 4 und 18 Patienten (40,9%) als Grad 5 klassifiziert. Kein Patient ist als Grad 2 eingestuft worden.

Nach sechs Monaten waren sechs Patienten (15%, n = 40) gestorben (GOS 1), 18 Patienten (45%) waren als GOS Grad 5 eingestuft worden, sieben Patienten (17,5%) als GOS Grad 4 und neun Patienten (22,5%) als GOS Grad 3. Vier Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht mehr erreichbar.

Die nachfolgende Grafik zeigt das Outcome der Patienten nach der Glasgow outcome scale zum Zeitpunkt der Entlassung und nach sechs Monaten einander gegenübergestellt. Es befand sich weder bei Aufnahme noch bei Entlassung ein Patient im apallischen Syndrom, so dass bei GOS Grad 2 keine Säulen eingezeichnet sind.

Abbildung 13: GOS (Entlassung – nach 6 Monaten)

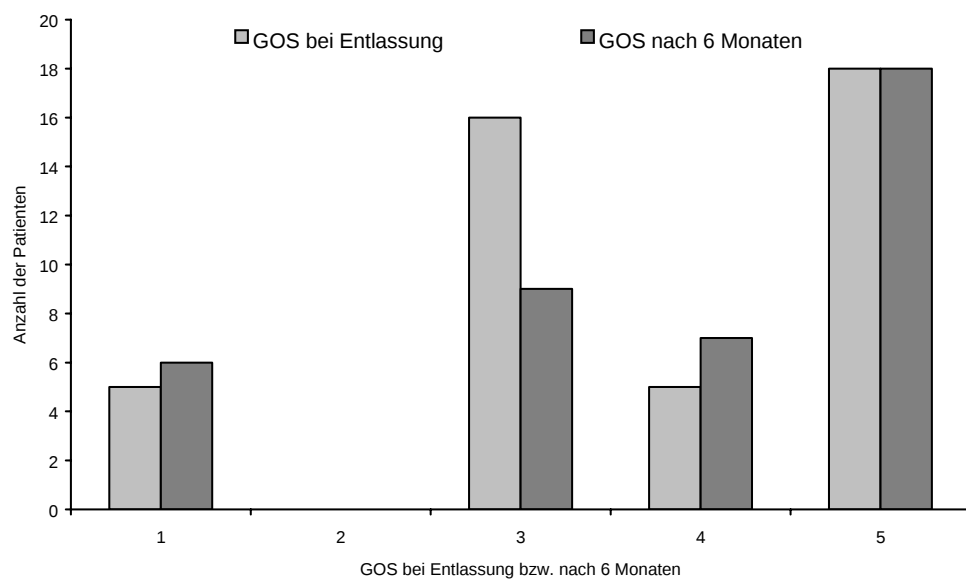


Abbildung 13: Outcome der 44 Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung (GOS) sowie sechs Monate nach der Entlassung (GOS 6 Mon, 4 Patienten waren zu dem Zeitpunkt nicht mehr erreichbar.)

GOS Grad 1: Patient gestorben; Grad 2: Apallisches Syndrom; Grad 3: Schwere Behinderung; Grad 4: Mittelschwere Behinderung; Grad 5: Gute Erholung.

3.6 Korrelationen

Für die Korrelationen wurde jeweils der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet (siehe auch Kapitel 2.2), der die Stärke eines Zusammenhanges zwischen zwei Merkmalen beschreibt. Der H-Test nach Kruskal-Wallis (siehe auch Kapitel 2.2) prüft zunächst die Hypothese, dass die Mittelwerte des S-100-Protein Plasmaspiegel-Maximums bzw. des Infarktvolumens in allen Gruppen der Outcome-Klassifikationen übereinstimmen. Die Teststatistik wurde korrigiert für Bindungen. Die Signifikanzniveaus werden jeweils angegeben. Ab einem Wert von $p < 0,05$ wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des S-100-Protein Plasmaspiegel-Maximums bzw. des Infarktvolumens in mindestens zwei Gruppen der Outcome-Klassifikationen angenommen, das heißt, die Hypothese wurde widerlegt. Wenn also ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des S-100-Protein Plasmaspiegel-Maximums bzw. des Infarktvolumens in mindestens zwei Gruppen der Outcome-Klassifikationen vorliegt, ist es sinnvoll, den Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten zu verwenden, der ein Maß für die Assoziation zweier Merkmale (z.B. GOS-Werte und Infarktvolumen) ist. Eine gleichsinnige Korrelation besteht dann, wenn bei größeren Werten des einen Merkmals die Werte des anderen Merkmals ebenfalls größer sind, wenn also beispielsweise tendenziell bei Patienten mit höhergradigen ADL-Einstufungen das Infarktvolumen größer ist. Diese Korrelationskoeffizienten sind weiter unten als r_s aufgeführt. Bei der graphischen Darstellung wurde das Box-Whisker-Diagramm gewählt, da hier auf einen Blick mehrere Parameter übersichtlich zu sehen sind. Außerdem fallen bei der Darstellung der Häufigkeitsverteilungen mittels Perzentilen statistische Ausreißer nicht so stark ins Gewicht wie bei der Darstellung von Mittelwerten mit Standardabweichungen, was die Übersicht zusätzlich fördert.

3.6.1 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zu Infarktvolumen

Das S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum korreliert positiv zum Infarktvolumen bei hoher Signifikanz ($p < 0,001$). Patienten mit größeren Infarktvolumina hatten auch ein signifikant höheres Maximum des S-100B-Protein Plasmaspiegels. Der Korrelationskoeffizient beträgt hierfür $r_s = 0,75$ ($n = 44$). Die nachfolgende Grafik zeigt den Plot der Infarktvolumina bezogen auf den maximalen S-100B-Protein Plasmaspiegel.

Abbildung 14: Infarktvolumen – S-100-Protein

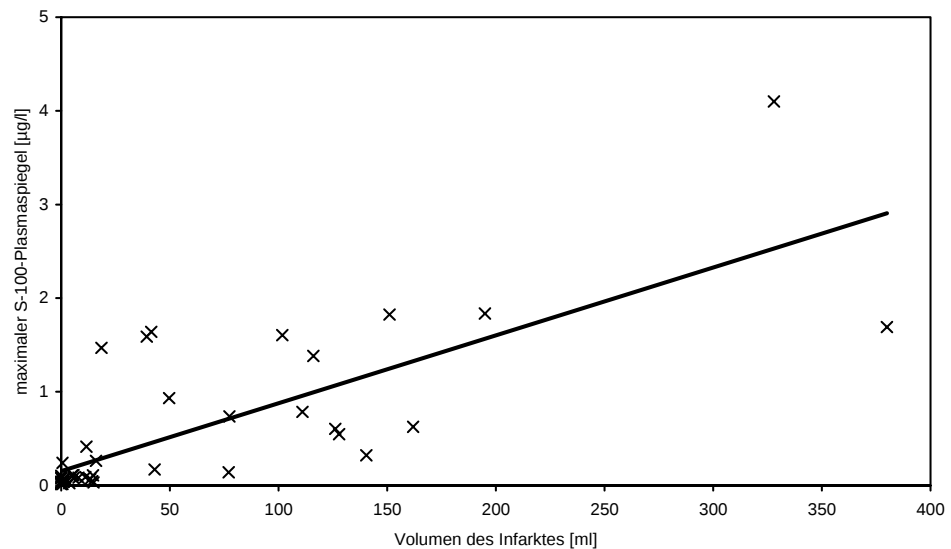


Abbildung 14: Infarktvolumina gegen S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima aufgetragen (n = 44, alle Patienten). Mittlere Ausgleichsgerade.

3.6.2 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zur Aufnahmeklassifikation (ADL)

Der Kruskal-Wallis-Test ergab zwischen den Mittelwerten der S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima in den verschiedenen ADL-Gruppen signifikante Unterschiede ($p=0,0018$). Je schlechter es dem Patienten bei Aufnahme ging (höhergradige ADL), desto höher war das S-100-Protein Plasmaspiegel-Maximum.

Der Korrelationskoeffizient, der das Verhältnis der S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima zur Aufnahmeklassifikation beschreibt, lag mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ bei $r_s = 0,52$ ($n = 44$). In die ADL Grade 1 und 6 wurden keine Patienten eingestuft. Als ADL Grad 2 wurden fünf Patienten klassifiziert. Der Median des S-100B-Protein Plasmaspiegel Maximums lag hier bei $0,088 \mu\text{g/l}$. Im ADL Grad 3 lag bei den acht Patienten der Median bei $0,050 \mu\text{g/l}$ und beim ADL Grad 4 betrug er $0,068 \mu\text{g/l}$ ($n = 7$). Die 24 Patienten, die bei Aufnahme als ADL Grad 5 klassifiziert wurden hatten im Median ein S-100B-Protein Plasmaspiegel Maximum von $0,576 \mu\text{g/l}$. In der nachfolgenden Tabelle sind diese Werte zusammengefasst, und im nachfolgenden Diagramm ist der Zusammenhang zwischen den ADL-Werten und dem S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum veranschaulicht.

Tabelle 4: ADL bei Aufnahme - S-100-Protein

ADL	n	Median [$\mu\text{g/l}$]	Mittelwert [$\mu\text{g/l}$]	Standardabw. [$\mu\text{g/l}$]
2	5	0,09	0,38	0,69
3	8	0,05	0,06	0,05
4	7	0,07	0,18	0,33
5	24	0,58	0,86	0,95

Tabelle 4: Werte der S-100B-Protein Plasmaspiegel Maxima bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Aufnahme (ADL) getrennt

Abbildung 15: ADL bei Aufnahme - S-100-Protein

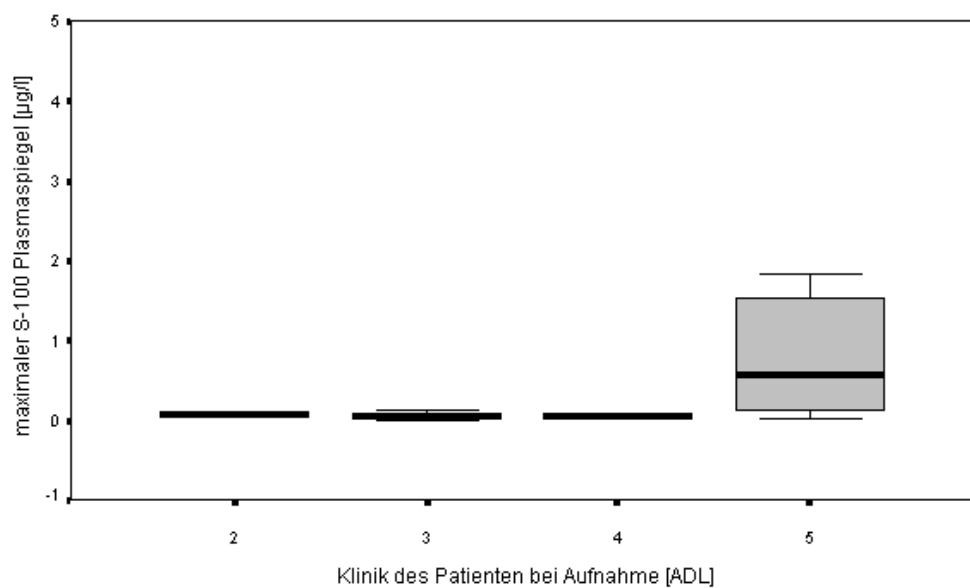


Abbildung 15: Box-Whisker-Diagramm, was den Zusammenhang zwischen S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum und ADL bei Aufnahme veranschaulicht. Der dicke Balken bezeichnet das 50. Perzentil. Die Begrenzung des Kastens wird unten von dem 25. und oben von dem 75. Perzentil gebildet. Die dünnen Striche stellen jeweils das 5. und 95. Perzentil dar. Bei Aufnahme wurde kein Patient in die ADL-Kategorie Grad 1 oder Grad 6 eingestuft, so dass diese Kategorien auf der Abszisse nicht vorhanden sind.

3.6.3 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zur Entlassungsklassifikation (ADL)

Auch hier lag nach dem Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima in den verschiedenen Outcome-Klassifikationen nach der ADL-Skala vor ($p = 0,01$).

Der Korrelationskoeffizient, der den Zusammenhang zwischen den S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima und der Outcome-Klassifikation zum Entlassungszeitpunkt beschreibt, betrug mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ $r_s = 0,44$ ($n = 44$).

Tabelle 5: ADL bei Entlassung – S-100-Protein

ADL	n	Median [$\mu\text{g/l}$]	Mittelwert [$\mu\text{g/l}$]	Standardabw. [$\mu\text{g/l}$]
1	7	0,05	0,28	0,58
2	11	0,08	0,20	0,42
3	6	0,07	0,57	0,81
4	8	0,25	0,38	0,33
5	7	0,42	0,41	0,29
6	5	1,82	2,17	1,10

Tabelle 5: Werte der S-100B-Protein Plasmaspiegel Maxima bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Entlassung (ADL) getrennt

Abbildung 16: ADL bei Entlassung – S-100-Protein

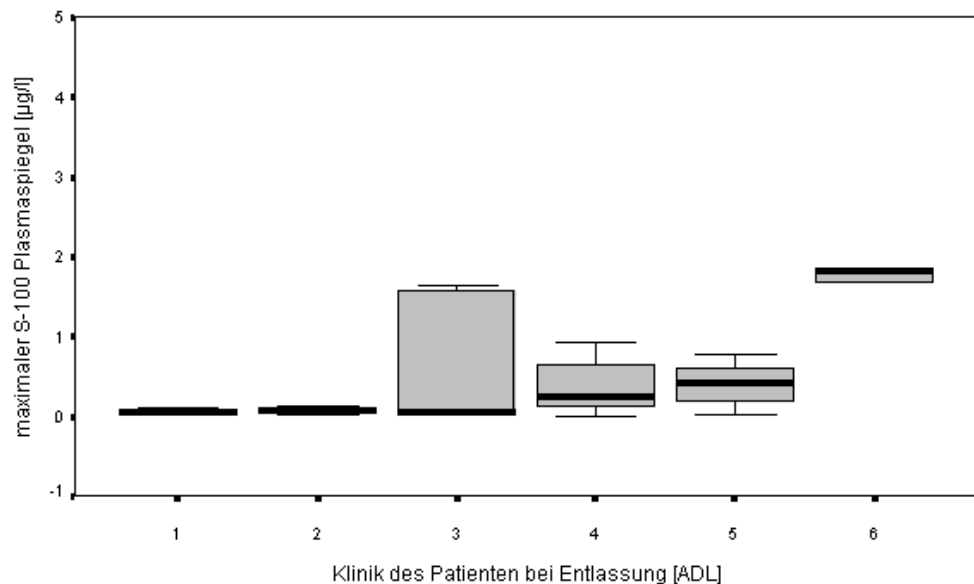


Abbildung 16: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum und ADL bei Entlassung.

3.6.4 Verhältnis von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum zum Langzeit-Outcome (GOS)

Wie bereits erläutert, konnten für die Auswertung dieser Stichprobe nur die Daten von insgesamt 40 Patienten herangezogen werden, da vier Patienten nach sechs Monaten nicht mehr erreichbar waren.

Durch den H-Test konnte gezeigt werden, dass hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima in den verschiedenen GOS-Gruppen vorlag ($p = 0,0049$).

Da bei der Glasgow outcome scale (GOS) der klinisch schwerste Verlauf mit der kleinsten Zahl belegt ist, das Volumen hier jedoch am größten war, war der Korrelationskoeffizient hier negativ. Patienten mit einem schlechteren Outcome (also kleinere GOS-Grade) hatten einen höheren S-100B-Protein Plasmaspiegel. Der Korrelationskoeffizient betrug $r_s = -0,49$ ($n = 40$) bei einer Signifikanz von $p < 0,01$. Nach sechs Monaten wurde kein Patient in den GOS Grad 2 eingestuft. Daher ist er in der Tabelle und der Grafik nicht aufgeführt.

Tabelle 6: GOS nach 6 Monaten – S-100-Protein

GOS	N	Median [$\mu\text{g/l}$]	Mittelwert [$\mu\text{g/l}$]	Standardabw. [$\mu\text{g/l}$]
1	6	1,76	1,91	1,17
3	9	0,42	0,43	0,34
4	7	0,09	0,52	0,75
5	18	0,07	0,23	0,48

Tabelle 6: Werte der S-100B-Protein Plasmaspiegel Maxima bei den 40 nach 6 Monaten noch erreichbaren Patienten, nach Klinik nach 6 Monaten (GOS) getrennt

Abbildung 17: GOS nach 6 Monaten – S-100-Protein

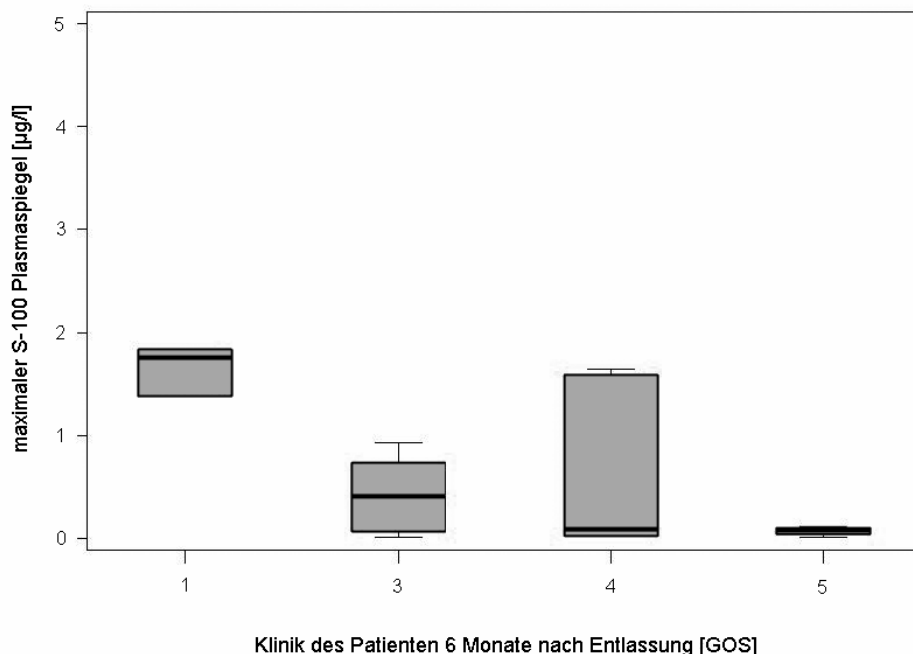


Abbildung 17: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum und an die GOS angelehnte Skala nach 6 Monaten.

3.6.5 Verhältnis von kumuliertem S-100B-Protein Plasmaspiegel zum Infarktvolumen

Auch der kumulierte S-100B-Protein Plasmaspiegel, der ebenfalls ein Maß für die Menge an untergegangenen Gewebe darstellt, korrelierte signifikant ($p < 0,001$) zu dem Infarktvolumen ($r_s = 0,67$). Je höher der kumulierte S-100B-Protein Plasmaspiegel war, desto größer war das Infarktvolumen. Errechnet wurde der Wert des kumulierten S-100B-Protein Plasmaspiegels durch Bestimmung des Integrals der Kurve des S-100B-Protein Plasmaspiegels im Verlauf (AUC, area under the curve).

3.6.6 Verhältnis von kumuliertem S-100B-Protein Plasmaspiegel zur Entlassungsklassifikation (ADL)

Dieser so errechnete kumulierte S-100B-Protein Plasmaspiegel korrelierte signifikant zur Klinik der Patienten nach der ADL-Klassifikation bei Entlassung ($r_s = 0,36$, $p < 0,05$). Je höher der kumulierte S-100B-Protein Plasmaspiegel war, desto höher war der ADL-Grad, in den der Patient bei Entlassung eingestuft wurde, das heißt, desto eingeschränkter in seinen Alltagsaktivitäten war der Patient bei Entlassung.

3.6.7 Verhältnis von kumuliertem S-100B-Protein Plasmaspiegel zum Langzeit-Outcome

Außerdem korrelierte dieser so errechnete kumulierte S-100B-Protein Plasmaspiegel signifikant zum Outcome der Patienten nach der Glasgow outcome scale nach sechs Monaten ($r_s = -0,39$, $p < 0,05$). Je höher der kumulierte S-100B-Protein Plasmaspiegel war, desto kleiner war der GOS-Grad, in den der Patient nach sechs Monaten eingestuft wurde, das heißt, desto schlechter ist das Langzeit-Outcome des Patienten.

3.6.8 Verhältnis von Infarktvolumen zur Aufnahmeklassifikation (ADL)

Nach dem Kruskal-Wallis-Test lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Infarktvolumina in den verschiedenen ADL-Gruppen vor ($p = 0,0164$).

Der Korrelationskoeffizient, der den Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktvolumens und der Aufnahmeklassifikation nach ADL beschreibt, betrug mit einer Signifikanz von $p = 0,001$ $r_s = 0,46$ ($n = 44$).

Tabelle 7: ADL bei Aufnahme - Infarktvolumen

ADL	n	Median [ml]	Mittelwert [ml]	Standardabw. [ml]
2	5	0,00	23,26	44,30
3	8	6,80	15,06	25,74
4	7	0,90	9,81	17,99
5	24	42,25	88,00	103,05

Tabelle 7: Infarktvolumen bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Aufnahme (ADL) getrennt

Abbildung 18: ADL bei Aufnahme - Infarktvolumen

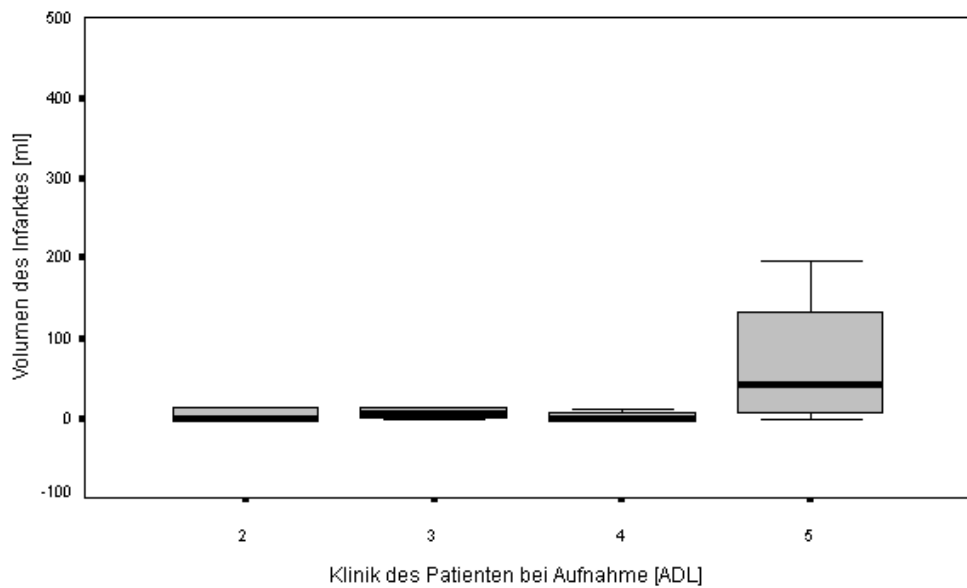


Abbildung 18: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Infarktvolumen zu ADL bei Aufnahme.

3.6.9 Verhältnis von Infarktvolumen zur Entlassungsklassifikation (ADL)

Der H-Test hatte belegt, dass sich die Werte der Infarktvolumina in den verschiedenen ADL-Klassifikationen signifikant voneinander unterschieden ($p = 0,003$).

Je größer das Infarktvolumen war, desto höhergradig war die Entlassungsklassifikation nach ADL. Dieser Zusammenhang war hochsignifikant ($p < 0,001$). Der Koeffizient betrug $r_s = 0,58$.

Tabelle 8: ADL bei Entlassung - Infarktvolumen

ADL	n	Median [ml]	Mittelwert [ml]	Standardabw. [ml]
1	7	0,70	18,76	37,19
2	11	5,60	12,42	22,25
3	6	6,10	15,60	19,65
4	8	29,50	39,31	45,59
5	7	111,00	81,19	68,76
6	5	198,00	234,64	114,26

Tabelle 8: Infarktvolumen bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Entlassung (ADL) getrennt

Abbildung 19: ADL bei Entlassung - Infarktvolumen

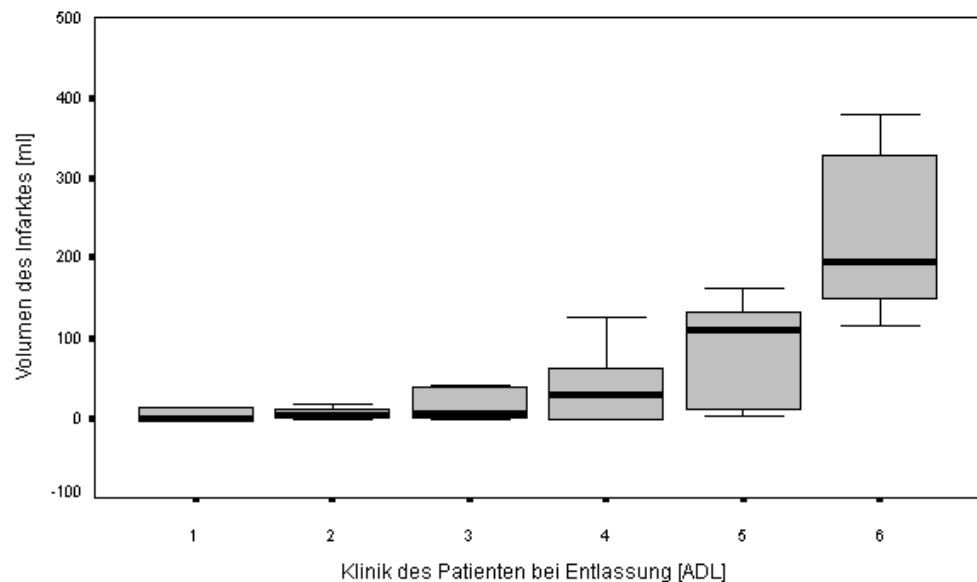


Abbildung 19: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Infarktvolumen zu ADL bei Entlassung.

3.6.10 Verhältnis von Infarktvolumen zum Langzeit-Outcome (GOS)

Bei der Auswertung dieser Stichprobe lagen wiederum die Daten von nur 40 Patienten vor, da vier Patienten nach sechs Monaten nicht mehr erreichbar waren.

Wiederum wurde zunächst mittels des H-Tests festgestellt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Infarktvolumina in den einzelnen GOS-Gruppen vorlag ($p = 0,0009$).

Das Ergebnis der Korrelation des Infarktvolumens zum Langzeit-Outcome nach GOS war in der Gesamtgruppe mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,001$ hochsignifikant. Der Korrelationskoeffizient lag bei $r_s = -0,66$.

Tabelle 9: GOS nach 6 Monaten - Infarktvolumen

GOS	n	Median [ml]	Mittelwert [ml]	Standardabw. [ml]
1	6	174,55	216,55	111,39
3	9	13,40	43,50	50,52
4	7	11,10	16,11	17,53
5	18	3,05	10,64	23,57

Tabelle 9: Infarktvolumen bei den nach 6 Monaten noch erreichbaren 40 Patienten, nach Klinik nach 6 Monaten (GOS) getrennt

Das nachfolgende Diagramm veranschaulicht den Zusammenhang zwischen dem Langzeit-Outcome und dem Infarktvolumen.

Abbildung 20: GOS nach 6 Monaten - Infarktvolumen

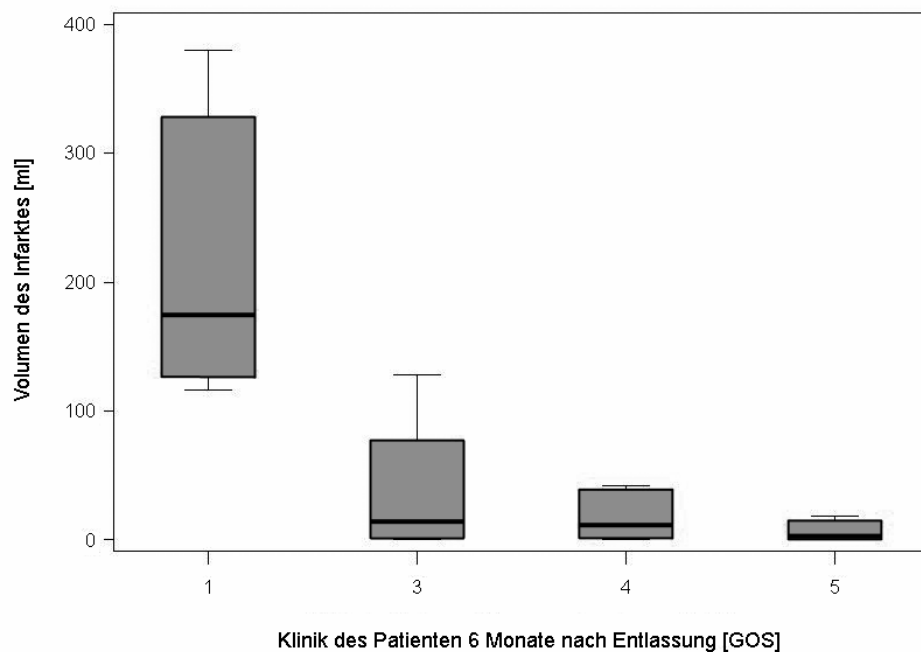


Abbildung 20: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Infarktvolumen zu GOS nach 6 Monaten.

3.6.11 Zusammenfassung der Korrelationsergebnisse

Es bestand eine deutliche Korrelation ($r_s = 0,75$) des maximalen S-100B-Protein Plasmaspiegels zum Infarktvolumen.

Die ADL-Klassifikation bei Aufnahme korrelierte weniger deutlich zum maximalen S-100B-Protein Plasmaspiegel ($r_s = 0,52$) sowie zum Infarktvolumen ($r_s = 0,46$). Die ADL-Klassifikation bei Entlassung korrelierte zum Infarktvolumen ($r_s = 0,58$) und zum maximalen S-100B-Protein Plasmaspiegel ($r_s = 0,44$).

Die GOS-Klassifikation nach sechs Monaten korrelierte sowohl zum Infarktvolumen ($r_s = -0,61$) als auch zum maximalen S-100B-Protein Plasmaspiegel ($r_s = -0,49$).

Diese Ergebnisse lassen Verallgemeinerungen zu.

4 Diskussion

In den letzten 20 Jahren wurde der Aussagekraft des S-100-Proteinspiegels im Liquor oder Blut bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen viel Aufmerksamkeit geschenkt. Blake W. Moore isolierte als erster aus Gehirnen von Rindern 1965 eine Mischung von zwei Proteinen, die er aufgrund ihrer chemischen Eigenschaft „S-100-Protein“ nannte und als Gehirn-spezifisch beschrieb (94). In den folgenden Jahrzehnten hat man weitere 19 Proteine entdeckt, die in verschiedenen Geweben vorkommen und deren Funktionen bis heute nicht vollständig geklärt sind. Ihr Genom bildet bis auf wenige Ausnahmen ein Cluster auf dem Chromosom 21. Sie alle werden von Heizmann und Zimmer aufgrund ihrer genetischen Kriterien der S-100-Proteinfamilie zugerechnet und haben ein relativ geringes Molekulargewicht zwischen neun und 13 kDalton sowie zwei Kalzium-Bindungsstellen vom EF-Hand Typ, die von je zwei α -Helices umgeben sind, gemeinsam (20). Heizmann und Zimmer beziehen sich in ihrer inzwischen gebräuchlichen Nomenklatur auf Monomere. In vivo kommen jedoch fast ausschließlich Dimere vor. Das S-100B-Protein, eines der beiden Proteine, die B.W. Moore ursprünglich aus Rindergehirnen isoliert hatte, kommt hauptsächlich in Glia- und Schwannzellen des zentralen und peripheren Nervensystems, aber auch in Melanozyten, Langerhanszellen, Chondrozyten und Adipozyten vor. S-100A1, das andere von B.W. Moore isolierte Protein, findet man in Neuronen, in Kardiomyozyten, in der Niere, der Skelett- und der glatten Muskulatur (61, 114). Für frühere Assays wurden in der Regel Antikörper eingesetzt, die gegen das Gemisch aus den beiden zuerst entdeckten dimeren Proteinen entwickelt worden waren, also sowohl mit S-100A1 als auch mit S-100B reagierten (7, 71, 87, 100). Folglich sind die Studienergebnisse, die auf verschieden aufgebaute Assays zum Nachweis dieses Proteingemisches zurückgreifen (6, 50, 78, 87, 92, 99, 100, 119) nicht direkt mit neueren Studienergebnissen vergleichbar, die Antikörper verwenden, die gegen die β -Kette des S-100-Proteins gerichtet sind.

Selbst zwei der neueren Assays, die auf Antikörpern gegen die β -Kette basieren, unterscheiden sich deutlich in Bezug auf ihre Spezifität für das Heterodimer S-100A1-B (90). Zudem basieren die meisten älteren Studien auf Messungen des S-100-Protein Liquorspiegels. Das bedeutet, dass die Vergleichbarkeit der absoluten Werte nicht nur aufgrund der verschiedenen Assays mit verschiedenen Sensitivitäten, Spezifitäten und unteren Nachweisgrenzen, sondern auch aufgrund der unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge nicht gegeben ist.

Die Freisetzungsmechanismen von Proteinen nach einem ischämischen zerebralen Insult ins Blut oder den Liquor sind bis heute unklar.

Dennoch ließen diese Studienergebnisse vermuten, dass nach einem Zelluntergang im zentralen Nervensystem S-100-Proteine, die vor allem in Zellen des Nervensystems nachweisbar sind, freigesetzt werden und in Körperflüssigkeiten nachweisbar sind. Bis zur Durchführung der hier vorgestellten Studie gab es nur wenige Arbeitsgruppen, die Untersuchungen von S-100B im Blut von Patienten nach einem Schlaganfall durchgeführt hatten (73, 100). Die vorherige Praxis, das Protein im Liquor zu bestimmen, hat ihre Grenzen aufgrund der Tatsache, dass die Gewinnung von Liquorproben im Gegensatz zu der von Blutproben eine deutlich invasivere Methode darstellt und bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck sowie bei Patienten mit gerinnungshemmender Medikation nicht möglich ist.

Auch unter diesem Aspekt erschien es wünschenswert, Methoden zu entwickeln, das Protein zuverlässig im Blut nachzuweisen. Kim et al. (73) gelang der Nachweis von S-100B allerdings möglicherweise aufgrund einer hohen unteren Nachweisgrenze (0,3 µg/l) nur bei insgesamt sieben von 19 Patienten, die alle einen großen Infarkt erlitten hatten. Persson et al. (100) haben S-100B bei vier Patienten (darunter ein Patient mit einer TIA) im Blut gemessen. Nur bei zwei Patienten mit größeren Infarkten haben sie erhöhte Proteinspiegel nachweisen können.

Wir haben mit einem Assay, der einen Antikörper nutzt, der spezifisch mit der β -Kette des S-100-Proteins reagiert und der eine sehr niedrige untere Nachweisgrenze (15 ng/l) aufweist, bei insgesamt 44 Patienten den S-100B-Protein Plasmaspiegel und bei 43 von ihnen auch erhöhte Werte messen können.

Über den zeitlichen Verlauf des S-100B-Proteinspiegels im Blut von Patienten nach einem ischämischen zerebralen Insult war bis zur Durchführung dieser Studie wenig bekannt. Kim et al. (73) haben den Serumspiegel des S-100B-Proteins an den Tagen eins, drei und sieben nach dem Insult bestimmt und fanden das Maximum am Tag drei. Das deckt sich mit unseren Ergebnissen. Wir haben bei acht unserer 44 Patienten täglich entnommene Blutproben messen können und haben festgestellt, dass bei diesen Patienten das Maximum des S-100B-Proteinspiegels an Tag $2,5 \pm 1,3$ nach dem Infarkt erreicht war. Neun Tage nach dem ischämischen Insult war in unserer Studie bei den meisten Patienten der S-100B-Protein Plasmaspiegel wieder auf Normalwerte gefallen.

Aus den Studien, in denen der S-100-Protein Liquorspiegel nach einem ischämischen Insult gemessen wurde, ließ sich schließen, dass die Höhe des S-100-Protein Liquorspiegels einen Hinweis auf die Größe des Infarktes geben könnte (6, 92, 100). Auch die spärlichen Daten von S-100-Protein Messungen im Blut nach einem ischä-

mischen Insult von den Arbeitsgruppen um Kim (73) und Persson (100) ließen einen solchen Zusammenhang möglich erscheinen. Unsere Daten zeigen eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe des S-100B-Protein Plasmaspiegels und der Größe des Infarktes ($r=0,75$, $p<0,001$).

Bis zur Durchführung dieser Studie gab es keine publizierten Untersuchungen, ob die Höhe des S-100B-Protein Plasmaspiegels nach einem ischämischen zerebralen Insult Aussagen über das klinische Outcome der Patienten zulassen. Die Ergebnisse der Studien über den S-100-Protein Liquorspiegel, die einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Liquorspiegels und der Größe des Infarktes gezeigt haben (6, 92, 100), lassen vermuten, dass solche Aussagen über das Outcome aufgrund der Höhe des S-100-Proteinspiegels möglich sind. In dieser Studie ist systematisch das klinische Bild der Patienten bei Aufnahme und bei Entlassung untersucht, das Langzeit-Outcome sechs Monate nach dem Infarktereignis erfragt und diese Ergebnisse in Relation zur Höhe des S-100B-Protein Plasmaspiegels gesetzt worden. Wir fanden eine gute Korrelation zwischen dem mit der GOS gemessenen Langzeit-Outcome und dem Maximum des S-100B-Protein Plasmaspiegels nach einem ischämischen zerebralen Insult ($r=0,51$, $p<0,001$).

Diese Studie hat gezeigt, dass die Messung eines einzelnen biochemischen Markers im Verlauf nach einem ischämischen zerebralen Insult Aussagen sowohl über das Ausmaß der Zellschädigung im Gehirn als auch über den klinischen Verlauf des einzelnen Patienten zulassen.

Nach Durchführung dieser Studie sind weitere Studien veröffentlicht worden, die diese Ergebnisse im Wesentlichen unterstützen (12, 15, 26, 55, 141).

Diese Ergebnisse führten dazu, dass das S-100B-Protein besonders von Herzchirurgen in weiteren Studien als Marker für das Ausmaß eines Hirnschadens im Rahmen von Herzoperationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eingesetzt wurde (67, 68, 108). Hierbei zeigten sich direkt nach dem Eingriff deutlich höhere Spiegel des S-100B-Proteins im Blut als nach einem ischämischen zerebralen Insult. Die S-100B-Protein Serumspiegel nach solchen Operationen waren eher mit den nach schweren Schädel-Hirn-Traumen gemessenen Werten vergleichbar, auch wenn später keine neurologischen Defizite feststellbar waren. Die Korrelationen von S-100B-Protein Serumspiegel zum neurologischen Outcome waren nicht immer positiv nachweisbar (90, 108, 110, 138). Wurde der S-100B-Proteinspiegel zu mehreren Zeitpunkten nach einer Herzoperation bestimmt, korrelierte der später gemessene Wert (nach ca. 48 Stunden) mit dem neurologischen Outcome, nicht jedoch der direkt nach der Operation gemessene Wert (67, 68). Diese Ergebnisse führten zu Diskussionen, vor allem die Spezifität der Assays und des Proteins betreffend.

Die eingesetzten Assays weisen die monomere Form des S-100B-Protein nach, so dass auch bei Freisetzung der dimeren Form S-100A1-B mit diesen Assays ein Anstieg nachgewiesen wird (90, 101). Dieses Heterodimer kommt vor allem in der Skelett- und Herzmuskulatur vor, so dass hohe Werte dieses Proteins im Blut nach Herzoperationen pathophysiologisch durchaus erklärbar sind. Für diesen pathophysiologischen Vorgang spricht auch der Zeitpunkt des nach solchen Operationen gemessenen S-100B-Protein Spiegelmaximums. Hier wurde es in den meisten Studien direkt im Anschluss an die Operation gemessen, nach einem ischämischen zerebralen Insult hingegen wurde es erst zwei bis drei Tage nach dem Ereignis beobachtet. Auch dieses ist ein Hinweis auf eine extrazerebrale Quelle des gemessenen S-100B-Proteins. Wollte man in diesen Fällen einen Marker messen, der Gehirn-spezifisch ist und damit einen Hinweis auf eventuelle neurologische Schädigungen gibt, müsste man einen Assay entwickeln und einsetzen, der das Homodimer S-100 β - β misst.

Diese Studie sowie die Entwicklungen in den letzten Jahren zeigen, dass das S-100B-Protein ein sinnvoller biochemischer Marker für einen Zelluntergang im Nervensystem ist. Ein solcher Zelluntergang kommt jedoch bei vielen verschiedenen Erkrankungen vor, so dass dieser Marker nicht spezifisch für einzelne Erkrankungen ist. Außerdem wurden bisher in der Regel Assays eingesetzt, die die β -Kette des S-100B-Proteins, und damit auch das ebenfalls in größeren Mengen extrazerebral vorkommende Heterodimer S-100A1-B nachweisen. Zwei dieser eingesetzten Assays unterscheiden sich bezüglich der Spezifität für das Heterodimer S-100A1-B (90). Möglicherweise erfährt die β -Kette eine Konformationsänderung bei der Bindung an S-100A1, was diese unterschiedliche Spezifität erklären könnte. Daher erscheint es sinnvoll, einen Assay zu entwickeln, der spezifisch das Homodimer S-100 β - β misst und weitere Untersuchungen durchzuführen, die genauere Aufschlüsse über die Pathophysiologie der S-100B-Protein Freisetzung bei verschiedenen Erkrankungen geben.

Bis dahin scheint die Messung des S-100-Proteins im Blut dann sinnvoll zu sein, wenn gesichert ist, dass eine reine Hirnischämie und keine zusätzlichen Erkrankungen vorliegen. Damit sind Fehler durch extra- oder auch andere intrazerebrale Quellen des gemessenen S-100-Proteins minimiert, und man misst einen Parameter, der im Verlauf der Erkrankung Hinweise zu ihrem Ausmaß und zur Prognose geben kann.

5 Zusammenfassung

Diese Studie wurde durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen dem Volumen eines Hirninfarktes und dem S-100B-Protein Plasmaspiegel zu untersuchen und deren klinische Relevanz zu prüfen. Insgesamt wurden 44 Patienten mit einem ischämischen zerebralen Insult in die Studie aufgenommen. Diesen Patienten wurde an den Tagen eins, drei, vier, sieben und vierzehn Blut abgenommen, um den S-100B-Protein Plasmaspiegel-Verlauf zu dokumentieren und das Maximum zu bestimmen. Gleichzeitig wurde bei diesen Patienten im Rahmen der Routine-Diagnostik mittels Computertomographie das Volumen des Schlaganfalls gemessen. Außerdem wurden das Outcome des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung nach der GOS- und nach der ADL-Skala und das Langzeit-Outcome nach der GOS-Skala sechs Monate nach dem Schlaganfallereignis klassifiziert.

Bei den Patienten im Alter zwischen 22 und 86 Jahren sind Infarktvolumina zwischen 0,0 und 380,0 ml und maximale S-100B-Protein Plasmaspiegel zwischen 0,013 und 4,100 µg/l festgestellt worden.

Der S-100B-Protein Plasmaspiegel zeigte bei den Patienten nach einem ischämischen Insult einen regelhaften Verlauf. Das Maximum ist nach einem relativ steilen Anstieg etwa am dritten Tag zu erwarten. Die Höhe des Maximums sowie der weitere Verlauf des S-100B-Protein Plasmaspiegels lassen Rückschlüsse auf die Größe des Infarktes sowie die Prognose der Patienten zu.

Die Korrelation zwischen dem maximalen S-100B-Protein Plasmaspiegel und dem Infarktvolumen war bei hoher Signifikanz ($p < 0,001$) sehr deutlich ($r_s = 0,75$), die jeweiligen Korrelationen zum Outcome waren ebenfalls positiv und signifikant nachweisbar.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das S-100B-Protein sich als unspezifischer Parameter zur Verlaufskontrolle und zur Prognoseabschätzung nach ischämischen zerebralen Insulten eignet. Der Nachweis im Plasma ist relativ einfach durchzuführen. Nach einer Bestimmung des Ausgangswertes möglichst am ersten Tag nach dem Infarktereignis kann man um den dritten Tag das Maximum des S-100B-Protein Plasmaspiegels bestimmen. Anhand der Höhe des Maximums sind Aussagen über die Größe des Infarktes und die Prognose des Patienten möglich. Der nachfolgende Verlauf des S-100B-Protein Plasmaspiegels lässt ebenfalls Aussagen über den klinischen Verlauf und die Prognose des Patienten zu.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA: Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 34, 546-550 (1997)
2. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24, 35-41 (1993)
3. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ: 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 (2003)
4. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA: ATLANTIS Trial. Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 33, 493-496 (2002)
5. Alexandrow AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW for the CLOTBUST Investigators: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351, 2170-2178 (2004)
6. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG: Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after cerebral infarction. *Stroke* 22, 1254-1258 (1991)
7. Aurell A, Rosengren LE, Wikkelsø C, Nordberg G, Haglid KG: The S-100 protein in cerebrospinal fluid: A simple ELISA method. *J Neurol Sci* 89, 157-164 (1989)
8. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, Schaefer PW, Schwamm LH, Wu O, Gonzales RG, Yamada K, Sorensen GA, Koroshetz WJ: Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology* 52, 1784-1792 (1999)
9. Bartylla K, Hagen T, Glöbel H, Jost V, Schneider G: Diffusionsgewichtete Kernspintomographie zum Nachweis zerebraler Infarkte. *Radiologe* 37, 859-864 (1997)
10. Baudier J, Glasser N, Gerard D: Ions binding to S-100 proteins. *J Biochem Chem* 261, 8192-8203 (1986)
11. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: A

- double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 355, 1205-1210 (2000)
12. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Eden BP, Nassabi C, Nichterlein T, Fassbender K: Protein S-100B: A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 39, 319-323 (2001)
 13. Bigazzi R, Bianchi S, Quilici N, Salvadori R, Baldari G: Bilateral fibromuscular dysplasia in identical twins. *Am J Kidney Dis* 32, E4 (1998)
 14. Bladin CF, Chambers BR: Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 25, 2179-2182 (1994)
 15. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W: S-100 protein: Serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 28, 1961-1965 (1997)
 16. Carnegie PR, Moore WJ: Myelin basic protein. In: Bradshaw RA, Schneider DM: *Proteins of the nervous system*, 2. Aufl., 119-143, Raven Press, New York, 1980
 17. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20.000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349, 1641-1649 (1997)
 18. Croull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzmann D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL: Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 33, 1934-1942 (2002)
 19. Donato R: Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta* 1450, 191-231 (1999)
 20. Donato R: Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 60, 540-551 (2003)
 21. Donato R: Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium* 12, 713-726 (1991)
 22. Donato R: S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 33, 637-668 (2001)
 23. Ehlers S, Kyllerman M, Rosengren L: Analysis of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of children investigated for encephalopathy. *Neuropediatrics* 25, 129-133 (1994)

24. Einhäupl KM, Diener HC, Hacke W, Hennerici M, Ringelstein B: Behandlung des akuten ischämischen Insults. Dt Ärzteblatt 96, A-1123-1130 (1999)
25. Eisenblätter D, Heinemann L, Claßen E: Community-based stroke incidence trends from the 1970s through the 1980s in East Germany. Stroke 26, 919-923 (1995)
26. Elting JW, de Jager AEJ, Teelken AW, Schaal MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Smit Sibinga CT, Sulter GA, De Keyser J: Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. J Neurol Sci 181, 104-110 (2000)
27. Eng FL: The glial fibrillary acidic (GFA) protein. In: Bradshaw RA, Schneider DM: Proteins of the nervous system. 2. Aufl., 85-117, Raven Press, New York, (1980)
28. Engelen BGM van, Lamers KJB, Gabreels FJM, Wevers RA, Geel WJA van, Borm GF: Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. Clin Chem 38, 813-816 (1992)
29. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, Hennerici M: Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: Temporal profile and diagnostic value in ischemic stroke. J Neurol Sci 148, 101-105 (1997)
30. Freitag HJ, Kucinski T: Fibrinolysebehandlung beim akuten Hirninfarkt. Radiologe 37, 878-882 (1997)
31. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. JAMA 282, 2003-2011 (1999)
32. Garcia-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J: Neuron-specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. Pediatrics 93, 234-240 (1994)
33. Geijer B, Brockstedt S, Lindgren A, Stahlberg F, Norrving B, Holtas S: Radiological diagnosis of acute stroke. Comparison of conventional MR imaging, echo-planar diffusion-weighted imaging, and spin-echo diffusion-weighted imaging. Acta Radiol 40, 255-262 (1999)
34. Gerriets T, Goertler M, Stolz E, Postert T, Sliwka U, Schlachetzi F, Seidel G, Weber S, Kaps M, for the Dulexsonography In Acute Stroke (DIAS) study group: Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73, 17-20 (2002)

35. Gerriets T, Seidel G, Fiss I, Modrau B, Kaps M: Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography. Efficiency and validity. *Neurology* 52, 1133-1137 (1999)
36. Gladstone DJ, Black SE: Update on intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: From clinical trials to clinical practice. *CMAJ* 165, 311-317 (2001)
37. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, Wang B, Sorensen AG, Koroshetz WJ: Diffusion-weighted MR imaging: Diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 210, 155-162 (1999)
38. Grange DK, Balfour IC, Chen SC, Wood EG: Familial syndrome of progressive arterial occlusive disease consistent with fibromuscular dysplasia, hypertension, congenital cardiac defects, bone fragility, brachysyndactyly and learning disabilities. *Am J Med Genet* 75, 469-480 (1998)
39. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC on behalf of the German Stroke Data Bank Collaborators: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32, 2559-2566 (2001)
40. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White III CL, Araoz C: Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 86, 7611-7615 (1989)
41. Grimbert P, Fiquier-Kempf B, Coudol P, Vuagnat A, Pannier-Moreau I, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X: Etude genetique de la dysplasie fibromusculaire des arteres renales. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91, 1069-1071 (1998)
42. Grond M, Heiß WD, Mitengra D, Lechleuthner A: Das Kölner Modell zur Akutversorgung des Schlaganfalls. *Dt Ärztebl* 96 A-1123-1130 (1999)
43. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S for the DIAS Study Group: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke trial (DIAS). A phase III MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 36, 66-73 (2005)
44. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoexter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274, 1017-1025 (1995)
45. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P:

- Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352, 1245-1251 (1998)
46. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 7, 607-623 (2000)
 47. Hacke W, Schwab S, Kunze S: Klinik und Therapie des raumfordernden Mediainfarktes. *Dt Ärzteblatt* 96, A-2670-2677 (1999)
 48. Haimoto H, Hosoda S, Kato K: Differential distribution of immunoreactive S-100- α and S-100- β proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab invest* 57, 489-498 (1987)
 49. Hamann GF: Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. *Radiologe* 37, 843-852 (1997)
 50. Hårdemark HG, Almqvist O, Johansson T, Pålman S, Persson L: S-100 protein in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Relation to functional outcome, late CT and SPECT changes, and signs of higher cortical dysfunction. *Acta Neurochir* 99, 135-144 (1989)
 51. Hartmann A, Moskau S: Blutdruck und Gehirn. *Internist* 46, 520-537 (2005)
 52. Hay E, Royds JA, Davies-Jones GAB, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB: Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47, 724-729 (1984)
 53. Heiss WD: Ischemic penumbra: Evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 20, 1276-1293 (2000)
 54. Heizmann CW, Cox JA: New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca^{2+} -, Zn^{2+} - and Cu^{2+} -binding protein family. *BioMetals* 11, 383-397 (1998)
 55. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CHMM, Lamers KJB: Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 31, 2670-2677 (2000)
 56. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitsch K, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzer M, Biegler M, Buecker-Nott HJ, Berger K for the German Stroke Registers Study Group: Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 292, 1831-1838 (2004)

57. Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL: Stroke unit treatment improves long-term quality of life. A randomized controlled trial. *Stroke* 29, 895-899 (1998)
58. Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL: Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke* 30, 1524-1527 (1999)
59. Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL: Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit. Which aspects are most important? *Stroke* 30, 917-923 (1999)
60. International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349, 1569-1581 (1997)
61. Isobe T, Takahashi K, Okuyama T: S-100_{a0} ($\alpha\alpha$) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem* 43, 1494-1496 (1984)
62. Jacobi C, Reiber H: Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 177, 49-54 (1988)
63. Jenett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 7905, 480-484 (1975)
64. Jimi T, Wakayama Y, Shibuya S, Nakata H, Tomaru T, Takahashi Y, Kosaka K, Asano T, Kato K: High levels of nervous system-specific proteins in cerebrospinal fluid in patients with early stage Creutzfeld-Jakob disease. *Clin Chim Acta* 211, 37-46 (1992)
65. John C, Elsner E, Müller A, Knauth M, von Kummer R: Computertomographische Diagnostik bei akuter Hirnischämie. *Radiologe* 37, 853-858 (1997)
66. Johnston SC, Selvin S, Gress DR: The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 50, 1413-1418 (1998)
67. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S: Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 65, 1639-1644 (1998)
68. Jönsson H, Johnsson P, Birch-Jensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S: S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 71, 1433-1437 (2001)
69. Karlsson B, Alling C: Radioimmunoassay of Myelin Basic Protein. A Methodological Evaluation. *J Immunol Method* 55, 51-61 (1982)
70. Kato K, Kimura S: S-100_{a0} ($\alpha\alpha$) protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochim Biophys Acta* 842, 146-150 (1985)

71. Kato K, Nakajima T, Ishiguro Y, Matsutani T: Sensitive enzyme immunoassay for S-100 protein: Determination in human cerebrospinal fluid. *Biomed Res* 3 (1), 24-28 (1982)
72. Keelan JA, France JT, Barling PM: An alternative fluorescence enhancement solution for use in lanthanite-based time-resolved fluoroimmunoassays. *Clin Chem* 33, 2292-2295 (1987)
73. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS: Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 27, 1553-1557 (1996)
74. Klötzsch C, Mäurer M, Seidel G, Sliwka U: Stellenwert der transkraniellen Farbduplexsonographie. *Dt Arztebl* 98, A 686-690 (2001)
75. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ for the CompetenceNet Stroke: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry. The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179-1183 (2006)
76. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundörfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, Ritter von Stockert T: A prospective community-based study of stroke in Germany – The Erlangen-stroke project (ESPro). *Stroke* 29, 2501-2506 (1998)
77. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundörfer B, Heuschmann PU: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* 32, 2735-2740 (2001)
78. Kruse A, Cesarini KG, Bach FW, Persson L: Increases of neuron-specific enolase, S-100 protein, creatine kinase and creatine kinase BB isoenzyme in CSF following intraventricular catheter implantation. *Acta Neurochir* 110, 106-109 (1991)
79. Lanfermann H: Diagnostische Radiologie des Zentralnervensystems. Vaskuläre Erkrankungen. In: Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M: Einführung in die radiologische Diagnostik. 10. Aufl., S. 646-660, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1998)
80. Lang EW, Daffertshofer M, Daffertshofer A, Wirth SB, Chesnut RM, Hennerici M: Variability of vascular territory in stroke. Pitfalls and failure of stroke pattern interpretation. *Stroke* 26, 942-945 (1995)

81. Lindsberg PJ, Soinne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Häppölä O, Kaste M: Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA* 292, 1862-1866 (2004)
82. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ: Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 33, 2866-2871 (2002)
83. Marangos PJ, Schmechel DE: Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann Rev Neurosci* 10, 269-295 (1987)
84. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP: Early stroke treatment associated with better outcome. The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 55, 1649-1655 (2000)
85. Massaro AR, Scivoletto G, Tonali P: Cerebrospinal fluid markers in neurological disorders. *Ital J Neurol Sci* 11, 537-547 (1990)
86. Mathias K, Jäger H, Sahl H, Hennigs S, Gißler HM: Die endoluminale Therapie der Karotisstenose. *Dt Ärzteblatt* 96, A-2502-2508 (1999)
87. Michetti F, Massaro A, Russo G, Rigon G: The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *J Neurol Sci* 44, 259-263 (1980)
88. Millikan CH: A classification and outline of cerebrovascular disease. *Stroke* 6, 565-616 (1975)
89. Missler U, Gaida U, Wood WG: Development and evaluation of a time-resolved immunofluorimetric assay for thyrotropin. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 31, 389-393 (1993)
90. Missler U, Wiesmann M, Ehlermann P, Tronnier M, Nötzold A, Steinmeier E, Wood WG: Validation and comparison of two solid-phase immunoassays for the quantification of S-100B in human blood. *Clin Chem* 46, 993-996 (2000)
91. Missler U, Wiesmann M: Measurement of S-100 protein in human blood and cerebrospinal fluid: Analytical method and preliminary clinical results. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33, 743-748 (1995)
92. Mokuno K, Kato K, Kawai K, Matsuoka Y, Yanagi T, Sobue I: Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci* 60, 443-451 (1983)
93. Mokuno K, Kiyosawa K, Sugimura K, Yasuda T, Riku S, Murayama T, Yanagi T, Takahashi A, Kato K: Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 89, 27-30 (1994)

94. Moore BW: A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 19, 739-744 (1965)
95. Mull M: Hämodynamisch verursachte Hirninfarkte. Klinische Relevanz von Infarktmuster und Angiomorphologie. *Radiologe* 37, 871-877 (1997)
96. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 346, 1509-1514 (1995)
97. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS): Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333, 1581-1587 (1995)
98. Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A: 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, 143-150 (1986)
99. Persson L, Hårdemark H, Edner G, Ronne E, Mendel-Hartvig I, Pählmann S: S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoidal haemorrhage: A potential marker of brain damage. *Acta Neurochir* 93, 116-122 (1988)
100. Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pählman S: 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 (1987)
101. Pisa EK, Wiesmann M, Missler U: Serum S-100 protein in stroke and cardiac surgery. *Letter. Stroke* 30, 1153-1154 (1999)
102. Poeck K, Hacke W: Vaskuläre Krankheiten des Zentralnervensystems. In: Poeck K, Hacke W: *Neurologie*. 10. Aufl., S. 181 - 293, Springer-Verlag, Berlin (1998)
103. Reiche W, Schäfer R, Müller M, Hermes M: Die zerebrale Perfusionsreserve in Abhängigkeit vom Kollateralisierungstyp bei Patienten mit A.-carotis-interna-Stenosen/-Verschlüssen. *Radiologe* 37, 891-898 (1997)
104. Ringelstein EB, Busse O, Grond M: Akutversorgung von Patienten mit zerebralen Insulten. *Dt Ärztebl* 96, A-1131-1133 (1999)
105. Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R: Der Beitrag der zerebralen Computertomographie zur Differentialtypologie und Differentialtherapie des ischämischen Großhirninfarktes. *Fortschr Neurol Psychiat* 53, 315-336 (1985)
106. Ringelstein EB: Ischämische Insulte im Karotisstromgebiet In: Kunze K: *Lehrbuch der Neurologie*. 1. Aufl., S. 452-462, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1992)

107. Ringelstein EB: Spontane intrazerebrale Blutungen In: Kunze K: Lehrbuch der Neurologie. 1. Aufl., S. 462-468, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1992)
108. Robson MJA, Alston RP, Deary IJ, Andrews PJD, Souter MJ: Jugular bulb oxy-hemoglobin desaturation, S100 β , and neurologic and cognitive outcomes after coronary artery surgery. *Anaesth analg* 93, 839-845 (2001)
109. Rønning OM, Guldvog B: Stroke units versus general medical wards, I: Twelve- and eighteen-month survival. A randomised, controlled trial. *Stroke* 29, 58-62 (1998)
110. Rothermundt M, Peters M, Prehn JHM, Arolt V: S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 60, 614-632 (2003)
111. Royds JA, Davies-Jones GAB, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB: Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46, 1031-1036 (1983)
112. Royds JA, Timperley WR, Taylor CB: Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44, 1129-1135 (1981)
113. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB: Epidemiology of recurrent cerebral infarction. A medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 30, 338-349 (1999)
114. Schäfer BW, Heizmann CW: The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: Functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 21, 134-140 (1996)
115. Schievink WI, Meyer FB, Parisi JE, Wijdicks EF: Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Neurosurgery* 43, 229-234 (1998)
116. Schlote W, Riede UN, Wiestler OD: Zentralnervensystem In: Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Aufl., S. 1022-1088, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1993)
117. Seidel G, Kaps M, Gerriets T: Potential and limitation of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 26, 2061-2066 (1995)
118. Shahar E, McGovern PG, Sprafka JM, Pankow JS, Doliszny KM, Luepker RV, Blackburn H: Improved survival of stroke patients during the 1980s, the Minnesota stroke survey. *Stroke* 26, 1-6 (1995)
119. Sindic CJM, Chalon MP, Cambiaso CL, Laterre EC, Masson PL: 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 (1982)

- 120.Statistisches Bundesamt: Arbeitsunfähigkeitsfälle der Pflichtmitglieder der Allgemeinen Ortskrankenkassen 1997 nach ausgewählten Krankheitsarten. In: Statistisches Jahrbuch 2000, 419 (2000)
- 121.Statistisches Bundesamt: Fachserie 12, Reihe 4 (2005)
- 122.Statistisches Bundesamt: Fachserie 12, Reihe 6.2 (2006)
- 123.Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht für Deutschland. 165-168 (1998)
- 124.Statistisches Bundesamt: Krankheitskosten 2002 (2004)
- 125.Statistisches Bundesamt: Sterbefälle 1998 nach Todesursachen und Alter der Gestorbenen. In: Statistisches Jahrbuch 2000, 424-425 (2000)
- 126.Statistisches Bundesamt: Zugang an Renten wegen Erwerbs- und Berufsunfähigkeit. In: Statistisches Jahrbuch 2000, 420 (2000)
- 127.Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, Hacke W: The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification. ECASS Study Group. European Cooperative Acute Stroke Study. Cerebrovasc Dis 8, 198-203 (1998)
- 128.Strand T, Alling C, Karlsson B, Karlsson I, Winblad B: Brain and plasma proteins in spinal fluid as markers for brain damage and severity of stroke. Stroke 15, 138-144 (1984)
- 129.Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised in-patient (stroke unit) care after stroke. BMJ 314, 1151-1159 (1997)
- 130.The European Ad Hoc Consensus Group: Optimizing intensive care in stroke: A European perspective. A report of an ad hoc consensus group meeting. Cerebrovasc Dis 7, 113-128 (1997)
- 131.The NINDS t-PA Stroke Study Group: Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial. Stroke 28, 2119-2125 (1997)
- 132.Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M: Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. Stroke 26, 361-367 (1995)
- 133.Treib J, Haaß A, Schmid-Schönbein H, Fröhlig G: Bedeutung der Hämodynamik beim akuten Hirninfarkt. Dt Ärztebl 96, A-553-556 (1999)
- 134.Tuomilehto J, Rastenyte D, Sivenius J, Sarti C, Immonen-Räihä P, Kaarsalo E, Kuulasmaa K, Narva EV, Salomaa V, Salmi K, Torppa J: Ten-year trends in stroke incidence and mortality in the FINMONICA stroke study. Stroke 27, 825-832 (1996)

135. Voelker JL, Kaufmann HH: Intraparenchymal hemorrhage. *New Horiz* 5, 342-351 (1997)
136. Wiesmann M, Meyer K, Albers T, Seidel G: Parametric perfusion imaging with contrast-enhanced ultrasound in acute ischemic stroke. *Stroke* 35, 508-513 (2004)
137. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S: Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem* 44, 1056-1058 (1998)
138. Wong C, Bonser RS, Missler U, Wiesmann M: Serum S-100 protein in stroke and cardiac surgery. Letter. *Stroke* 29, 2246-2247 (1998)
139. Woo E, Chan YW, Yu YL, Huang CY: Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. *Stroke* 19, 185-191 (1988)
140. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teoh R, Nicholls MG: The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 47, 1174-1177 (1990)
141. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M: Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 30, 1190-1195 (1999)
142. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W: The S100 protein family: History, function, and expression. *Brain Research Bulletin* 37, 417-429 (1995)
143. Zoppo GJ del, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M: PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 29, 4-11 (1998)

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 aus (105, 106): Ätiopathogenetisch differenzierbare Infarktmuster im Computertomogramm des Großhirns.	10
Abbildung 2: Beispiel einer Volumetrie eines Mediainfarktes.....	45
Abbildung 3: Beispiel einer Volumetrie eines Kleinhirnininfarktes	46
Abbildung 4: Beispiel einer Volumetrie eines Hirnstamminfarktes	46
Abbildung 5: Volumetrie des Phantoms. Großer Ballon.	47
Abbildung 6: Volumetrie des Phantoms. Kleiner Ballon.	48
Abbildung 7: Typische Eichkurve der S-100B-Protein Standards für den S-100B-Protein Assay.....	52
Abbildung 8: Gemittelter Verlauf des S-100-Protein Plasmaspiegels von 8 Patienten, bei denen in den ersten neun Tagen nach dem Infarkt täglich Blut abgenommen werden konnte.	53
Abbildung 9: S-100B-Protein Spiegelverlauf eines Patienten, der sechs Tage nach dem Infarkt verstarb. Der klinische Verlauf lässt sich gut am S-100B-Protein Spiegelverlauf nachvollziehen.	54
Abbildung 10: Gemittelter S-100B-Protein Plasmaspiegel-Verlauf der ersten acht Tage nach dem Infarkt (n = 39). Auf die Darstellung der Standardabweichung wurde aufgrund einer besseren Übersicht bewusst verzichtet.....	55
Abbildung 11: Einteilung der Patienten nach Infarktgröße in verschiedene Volumenklassen.	56
Abbildung 12: Symptomatik der 44 Patienten nach der ADL Skala zum Zeitpunkt der Aufnahme (AADL) sowie der Entlassung (EADL).	57
Abbildung 13: Outcome der 44 Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung (GOS) sowie sechs Monate nach der Entlassung (GOS 6 Mon, 4 Patienten waren zu dem Zeitpunkt nicht mehr erreichbar.).....	58
Abbildung 14: Infarktvolumina gegen S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maxima aufgetragen (n = 44, alle Patienten). Mittlere Ausgleichsgerade.	60
Abbildung 15: Box-Whisker-Diagramm, was den Zusammenhang zwischen S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum und ADL bei Aufnahme veranschaulicht.	61
Abbildung 16: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum und ADL bei Entlassung.....	62
Abbildung 17: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von S-100B-Protein Plasmaspiegel-Maximum und an die GOS angelehnte Skala nach 6 Monaten.	63

Abbildung 18: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Infarktvolumen zu ADL bei Aufnahme.	65
Abbildung 19: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Infarktvolumen zu ADL bei Entlassung.	66
Abbildung 20: Box-Whisker-Diagramm zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Infarktvolumen zu GOS nach 6 Monaten.	67

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Glasgow outcome scale (GOS)	49
Tabelle 2: Einteilung der Activity of daily living (ADL) Skala	49
Tabelle 3: Werte der Standardkurve des S-100B-Protein Assays	51
Tabelle 4: Werte der S-100B-Protein Plasmaspiegel Maxima bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Aufnahme (ADL) getrennt	61
Tabelle 5: Werte der S-100B-Protein Plasmaspiegel Maxima bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Entlassung (ADL) getrennt	62
Tabelle 6: Werte der S-100B-Protein Plasmaspiegel Maxima bei den 40 nach 6 Monaten noch erreichbaren Patienten, nach Klinik nach 6 Monaten (GOS) getrennt	63
Tabelle 7: Infarktvolumen bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Aufnahme (ADL) getrennt	65
Tabelle 8: Infarktvolumen bei den 44 Patienten, nach Klinik bei Entlassung (ADL) getrennt	66
Tabelle 9: Infarktvolumen bei den nach 6 Monaten noch erreichbaren 40 Patienten, nach Klinik nach 6 Monaten (GOS) getrennt	67

9 Abkürzungsverzeichnis

ADC:	apparent diffusion coefficient
ADL:	Activities of daily living
ASS:	Acetylsalicylsäure
CCT:	cranielle Computertomographie
CK-MB:	Isoenzym MB der Kreatinkinase
CK:	Kreatinkinase
CT:	Computertomogramm
DELFI A:	delayed enhanced lanthanite fluorescent immuno assay
DSA:	digitale Subtraktionsangiographie
FINMONICA:	finnischer Beitrag zur MONICA-Studie
GFAP:	glial fibrillary acidic protein
GOS:	Glasgow outcome scale
HIT II:	heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II
MBP:	myelin basic protein
MONICA:	Monitoring trends and determinations in cardiovascular disease
mRNA:	Messenger-Ribonucleinsäure
MRT:	Magnetresonanztomographie
NSE:	Neuronen-spezifische Enolase
PHI	perfusion harmonic imaging
PRIND:	prolonged ischemic neurological deficit
PTT:	partielle Thromboplastinzeit
rtPA	recombinant tissue Plasminogen Activator
SPECT:	Single photon emission computed tomography
TCCS:	Trancranial color-coded duplex sonography
THAM:	Tris-hydroxy-methyl-amino-methan
TIA:	Transitorisch ischämische Attacke
TOF	time of flight
WHO:	World Health Organisation
ZNS:	zentrales Nervensystem

10 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Missler, der mir dieses interessante Thema zur Verfügung gestellt, mich mit guten Ratschlägen und Anregungen und viel Geduld geführt hat und immer Zeit und ein offenes Ohr für mich hatte.

Außerdem möchte ich mich bei den Herren Prof. Dr. H. Brückmann, Prof. Dr. M. Kaps, Prof. Dr. D. Petersen, Prof. Dr. W. Kerner und PD Dr. M. Wiesmann für die Unterstützung und Mithilfe bedanken.

Für die Freundlichkeit und Zuvorkommenheit und auch die tatkräftige Unterstützung bei den Blutentnahmen möchte ich mich bei allen Ärzten, Studenten im Praktischen Jahr, Schwestern und Mitarbeitern der Stationen 24 und 51 der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck bedanken.

Den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, besonders Herrn Dr. Friedrich und Herrn Roemer möchte ich für die Beratung und Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studie bedanken. Zusätzlich hat mir Herr Dr. Harald Bauer als erfahrener Mathematiker beratend zur Seite gestanden, wofür ich ihm herzlich danken möchte.

Außerdem gilt mein Dank Norman Kock und den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck, die mich sehr gut unterstützt haben.

Schließlich gebührt mein ganz besonderer Dank auch meinen lieben Eltern und meinem lieben Ehemann, die mir immer mit viel Verständnis unterstützend zur Seite standen.

11 Lebenslauf

Name: Christine Jahr, geb. Friedrich

geboren am: 30. August 1973

Geburtsort: Reinbek

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet

Konfession: römisch-katholisch

Schule:

September 1979 - März 1980 : **Grundschule** Mümmelmansberg, Hamburg

April 1980 - Juni 1983 : **Grundschule** der Deutschen Schule Paris, Paris

September 1983 - Juni 1988 : **neusprachliches Gymnasium** der Deutschen Schule Paris, Paris

August 1988 - Juni 1992 : **Sophie-Barat-Schule**, staatlich anerkanntes katholisches Gymnasium in Hamburg

Studium:

Oktober 1992 - September 1994 : **vorklinisches Studium** der **Humanmedizin** an der Medizinischen Universität zu Lübeck

Oktober 1994 - September 1997 : **klinisches Studium** der **Humanmedizin** an der Medizinischen Universität zu Lübeck

Oktober 1997 - September 1998 : **Praktisches Jahr** an der Medizinischen Universität zu Lübeck und im Kreiskrankenhaus Storman

Dezember 1998 : 3. Staatsexamen, danach Promotionssemester

Berufserfahrung:

September 1999 - April 2001 : Tätigkeit als **Ärztin im Praktikum** in der Abteilung für Innere Medizin des Israelitischen Krankenhauses in Hamburg

Juli 2001 - März 2006 : Tätigkeit als **Ärztin in Weiterbildung** in der Abteilung für Innere Medizin des Israelitischen Krankenhauses in Hamburg

April 2005 - März 2006 : berufsbegleitende Fortbildung Medical Controlling am mibeg-Institut, Köln

Seit April 2006 : **Medizin-Controllerin** am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg

Hamburg, den 02. März 2007