

Esther Ruth Bauer, geb. Fröhlich
Dr. med.

Das Hirninfarktvolumen nach zerebraler Ischämie und systemischer Thrombolyse mit rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator

Geboren am 29.07.1971 in Heilbronn
Reifeprüfung am 11.06.1991 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1999/2000
Physikum am 25.03.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Karlsbad-Langensteinbach
Staatsexamen am 16.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. R. von Kummer

Der rekombinante Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA) ist bislang das einzige Medikament, das zur Therapie akuter ischämischer Hirninfarkte zugelassen wurde.

Seine Zulassung (im Jahre 1996) beruht auf den Ergebnissen der rt-PA Stroke Study des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). In dieser Studie, die 624 Patienten umfaßte, wurde nachgewiesen, daß die Behandlung mit rt-PA innerhalb der ersten drei Stunden nach dem Insult im Vergleich mit Placebo zu signifikant mehr Patienten ohne oder mit einer nur geringgradigen Behinderung nach drei Monaten führte.

Der Wirkmechanismus von rt-PA beruht darauf, die endogene Thrombolyse zu beschleunigen, indem es fibrinogen gebundenes Plasminogen aktiviert. Da eine akute Schlaganfallsymptomatik meist auf eine verschlossene Zerebralarterie zurückzuführen ist, kann durch eine frühzeitige Reperfusion derselben und des betroffenen Versorgungsgebietes Hirngewebe vor der Nekrose gerettet werden.

Auf morphologischer Ebene wurde die Wirksamkeit von rt-PA gegenüber Placebo als Kontrolle fast ausschließlich in Tierstudien untersucht. Sie zeigten, daß die Gabe von rt-PA bei einem embolischen Gefäßverschluß zu einer bedeutend höheren Rekanalisations- und Reperforationsrate, verbunden mit kleineren Infarktvolumina, führt.

An einer größeren Patientenzahl wurde die Wirkung von rt-PA im Vergleich zu Placebo auf morphologischer Ebene bislang noch nicht untersucht. Die großen Thrombolysestudien, so auch die European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I), bieten aber eine CT - Verlaufskontrolle.

Unter der Annahme, daß die Hypodensität in der CT 24 Stunden nach Auftreten der Symptomatik das organische Korrelat der klinisch erfaßbaren Funktionsstörung abbildet und ihr Volumen die Schwere der bleibenden Behinderung widerspiegelt, setzte sich diese Arbeit die Beantwortung folgender Fragen zum Ziel:

1. a) Konnte in der ECASS I die Behandlung mit rt-PA Hirninfarkte verhindern?
b) Beeinflusste die Behandlung mit rt-PA das von der CT erfaßbare Hirninfarktvolumen?
2. Lassen sich Subgruppen identifizieren, in denen das Infarktvolumen durch rt-PA signifikant verkleinert wird?

Wir gingen dabei von der Population der ECASS I aus und verglichen das Infarktvolumen in der CT unter rt-PA und Placebo.

Das im Studienprotokoll nicht vorgesehene Infarktvolumen wurde nach Abschluß der Studie von zwei den Studienergebnissen gegenüber verblindeten Untersuchern gemessen. Da die dabei angewandte Methode in der Infarktvolumetrie nicht gängig ist, verglichen wir sie und zwei alternative Methoden mit der etablierten Planimetrie. Unter Berücksichtigung einer konstanten Abweichung von ca. 25% wies die von uns angewandte Methode eine hohe Übereinstimmung mit der Planimetrie auf.

Es zeigte sich, daß die Infarktvolumina in der rt-PA-Gruppe signifikant anders verteilt waren als in der Placebo-Gruppe, mit einer mittleren Infarktreduktion um 8%. Am auffälligsten war dabei, daß es unter rt-PA 8% mehr Patienten ohne Infarkt nach 24 Stunden gab.

Bei der Untersuchung der Frage, ob rt-PA innerhalb gewisser Subgruppen zu einer signifikanten Infarktreduktion führt, kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Ein früher Therapiebeginn, d.h. vor Ablauf von drei Stunden seit der Symptomatik, führte zu einer durchschnittlichen Infarktverkleinerung um 46%.

Hier wird deutlich, daß unsere Ergebnisse bei Beachtung eines ähnlichen therapeutischen Zeitfensters den Ergebnissen tierexperimenteller Thrombolysestudien durchaus vergleichbar sind.

Des weiteren beobachteten wir bei Patienten ohne Hypodensität bzw. mit einer Hypodensität 33% des Mediagebiets in der CT vor Therapiebeginn eine mittlere Infarktreduktion um 14% bzw. 20%. Patienten ohne Hirnschwellung im initialen CT-Bild hatten in der rt-PA-Gruppe um durchschnittlich 22% kleinere Infarkte.

Auch bei Männern erfolgte eine bedeutende Infarktreduktion um 8%.

Bei Frauen war das mittlere Infarktvolumen trotz eines Zuwachses von 5% an Patienten ohne Infarkt unter rt-PA in beiden Behandlungsgruppen gleich groß.

Auch bei denjenigen, die erst 3-6 Stunden nach dem Insult therapiert wurden, gab es im Mittel keinen Unterschied zwischen rt-PA und Placebo. Dennoch führte die Behandlung mit rt-PA zu einer signifikant unterschiedlichen Infarktverteilung. Es gab sowohl 9% mehr Patienten ohne Infarkt als auch 6% mehr Patienten mit einem Infarkt > 150 ml.

In der Gruppe der Patienten, deren initiale CT-Aufnahme bereits eine Hypodensität > 33% des Mediagebiets oder eine Hirnschwellung zeigte, konnten wir keine Infarktverkleinerung durch die Therapie feststellen. Im Falle einer Hirnschwellung gab es unter rt-PA sogar tendenziell eine Infarktvergrößerung um etwa 6%.

Die nach dem Alter in < 70 Jahre und > 70 Jahre getrennte Untersuchung der Patienten zeigte in keiner der beiden Subgruppen eine bedeutende Beeinflussung der Infarktvolumens durch rt-PA.

Die Therapie ließ auch bei einer Aufteilung der Patienten nach ihrem initialen SSS-Score in < 15 Punkte und > 15 Punkte keinen signifikanten Unterschied zu Placebo erkennen.

Aus diesen Beobachtungen läßt sich folgendes schließen:

1. Rt-PA bewirkt auch bei Menschen auf morphologischer Ebene eine Infarktverkleinerung. Eine mögliche Infarktvergrößerung durch die Therapie ist aber in einigen Fällen nicht auszuschließen.

2. Eine bedeutende Infarktverkleinerung ist bei einem Therapiebeginn innerhalb der ersten drei Stunden nach Beginn der Symptomatik und bei Patienten mit einem blanden initialen CT-Befund zu erwarten. Das bedeutet, daß in der CT-Aufnahme vor Therapiebeginn weder eine Hirnschwellung noch ein Infarkt $> 33\%$ des Mediagebiets zu sehen sein darf. Bei einem initialen CT-Befund, der bereits eine Hirnschwellung und/oder eine Hypodensität $> 33\%$ aufweist, ist von der Therapie mit rt-PA abzusehen.
3. Bei Männern ist eher mit einer Infarktverkleinerung durch die Therapie zu rechnen als bei Frauen, ohne daß darum bei Frauen auf eine Therapie mit rt-PA verzichtet werden sollte.
4. Die Wirkung von rt-PA auf das Infarktvolumen scheint unabhängig vom Alter des Patienten und von der Schwere der Symptomatik vor Therapiebeginn zu sein.