

Christiane Dieler

Dr. med.

Prognostische Relevanz der Volumetrie des ischämischen Hirninfarkts mit der Computertomographie

Geboren am 17.02.1970 in Mannheim

Reifeprüfung am 17.05.1989 in Viernheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis WS 1996/97

Physikum am 30.03.1992 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in New York und Heidelberg

Staatsexamen am 28.11.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

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

Zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls gab es in den letzten Jahren zahlreiche klinische Studien, zumeist wurden verschiedene klinische Endpunkte 3 bis 6 Monate nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik gewählt, um den Therapieerfolg, z. B. einer Thrombolyse mit rtPA, zu beurteilen. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des IV an Tag 1 als Korrelat für die bleibenden neurologischen Defizite und als Surrogat-Endpunkt in klinischen Therapiestudien, da ein solcher früher Endpunkt Vorteile bietet: frühe Einschätzung des Therapieeffektes und eventueller Risiken und damit große Sicherheit für die Patienten, schnelle Studiauswertung und damit Zeit- und Kostenersparnis. Es stellt sich die Frage, wie groß die prognostische Aussagekraft des IV ist, und welche anderen Variablen daneben Einfluß auf das klinische Ergebnis, neurologische Skalen und die Letalität, ausüben.

Zunächst wurde untersucht, wie zuverlässig das Volumen ischämischer Hirninfarkte durch Volumetrie mit einfachen Hilfsmitteln wie Lineal und Taschenrechner erfaßt werden kann. Auf 45 CT mit ischämischen Hirninfarkten wurden die beiden größten Durchmesser jeder Schicht mit dem Lineal gemessen und mit Hilfe des abgebildeten Maßstabs individuell korrigiert und die Schichtdicke erfaßt. Das Infarktvolumen wurde für jede Schicht mit der Ellipsoidformel und der Zylinderformel berechnet und die Volumina der einzelnen Schichten zu einem Gesamtvolumen addiert. Zudem wurde das Gesamtvolumen mit der Ellipsoidformel direkt aus der Summe der Schichtdicken und den Durchmessern der Schicht mit der größten Infarktausdehnung berechnet. Das Referenzvolumen wurde jeweils planimetrisch auf einer Workstation erfaßt. 93 weitere Infarkte wurden von zwei voneinander unabhängigen Untersuchern mit dem Lineal ausgemessen, um die Interraterzuverlässigkeit zu testen. Im

Vergleich zur planimetrischen Volumetrie ergab sich bei der schichtweisen Erfassung der Volumina mit der Ellipsoidformel eine konstante mittlere Abweichung von ca. -25%, mit der Zylinderformel von +12,5% und bei der Reduktion auf ein Gesamtellipsoid von +18,6% und eine etwas schlechtere Übereinstimmung der Einzelwerte. Die Messungen der zwei Untersucher wichen im Mittel um nur 2 ml ab. Das 95% Vertrauensintervall betrug 60% bis 150% bei Infarkten ≤ 50 ml. Es betrug ± 26 ml bei Infarkten > 50 ml. Es wird empfohlen, das IV in künftigen Studien zentral planimetrisch zu erfassen, ist dies nicht möglich, kann eine der beschriebenen einfachen Meßmethoden mit ausreichender Sicherheit angewendet werden, um das IV zu erfassen.

Das IV wurde an CT von 553 Patienten der ECASS ausgemessen, wobei Infarkte mit einer parenchymalen Blutung ausgeschlossen wurden. Es wurden einfache statische Tests und eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die prognostische Wertigkeit des IV zu überprüfen.

Das IV an Tag 1 korreliert hoch mit dem IV an Tag 7. Die prognostische Relevanz der IV an Tag 1 und 7 ist etwa gleichwertig, die Korrelationen mit den neurologischen und funktionellen Werteskalen sind mit dem IV an Tag 7 nur geringfügig besser als an Tag 1.

Die Überprüfung der Eignung des IV an Tag 1 als Surrogat-Endpunkt in klinischen Therapiestudien und als Prognostikum für den einzelnen Patienten wurde anhand des SSS nach 90 Tagen stellvertretend für den BI und die RS und anhand der Letalität nach 30 Tagen durchgeführt.

Das steigende IV hat von allen untersuchten Parametern mit ROC-Werten, die nur geringfügig kleiner sind als die des alle signifikanten Parameter miteinbeziehenden Gesamtmodells, den bei weitem größten negativen Einfluß auf das neurologische Ergebnis (22% geringere Chance pro 10 ml IV-Anstieg im Vergleich zur jeweils niedrigeren IV-Stufe für ein gutes neurologisches Ergebnis) und auf die Letalität (18% höheres Letalitätsrisiko pro 10 ml IV-Anstieg im Vergleich zur jeweils niedrigeren Stufe). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß Patienten mit kortikalen Infarkten bei gleich großen IV eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes neurologisches Ergebnis haben als Patienten mit gemischten (kortikale und subkortikal gelegene) und besonders mit subkortikalen Infarkten. Ohne eine Volumenadjustierung ist bei gemischten Infarkten die schlechteste und bei subkortikalen Infarkten die beste Prognose zu erwarten. Diese scheinbare Diskrepanz ist darin begründet, daß kein subkortikaler Infarkt über 60 ml gemessen wurde und die gemischten Infarkte im Schnitt die größte Ausdehnung haben. Auf die Letalität hat die Infarktlokalisierung keinen in der logistischen Analyse nachweisbaren signifikanten Einfluß.

Es besteht ein linearer Zusammenhang von Alter und klinischem Ergebnis. Mit höherem Alter nimmt die Chance für ein geringes neurologisches Defizit mit 2% pro Lebensjahr ab.

Während dieser Einfluß volumenunabhängig ist, wird die Letalität von IV und Alter interaktiv beeinflusst. Im Schnitt nimmt das Letalitätsrisiko um 4% pro Lebensjahr zu, jedoch ist bei Patienten mit großem IV im hohen Lebensalter eine deutlich geringere Letalität zu verzeichnen als bei jungen Patienten. Begründet könnte dies durch eine oft vorliegende diffuse Hirnvolumenminderung im Alter sein, die Massenverschiebungen durch ein Hirnödem kompensieren kann, bevor eine Mittelhirneinklemmung zum Tode führt.

Die Wirkung des rtPA (49% höhere Chance für ein gutes neurologisches Ergebnis als unter Placebo) liegt überwiegend in seiner IV-verkleinernden Eigenschaft. Als geringster aller erwähnten signifikanten Einflüsse ist ein IV-unabhängiger rtPA-Effekt, der das neurologische Ergebnis positiv beeinflusst, zu verzeichnen. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Annahme, daß es durch Ischämie neben einer makroskopisch erkennbaren Gewebnekrose zu selektivem Neuronenverlust im Periinfarktgebiet kommt, welcher durch rtPA vermindert wird. Dieses wirkt sich wiederum positiv auf das neurologische Ergebnis aus. Es wurde in der logistischen Regression kein signifikanter Einfluß des rtPA oder des Behandlungsbeginns auf die Letalität nachgewiesen. Eine Überprüfung einiger in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Trends zur rtPA-Wirkung an einer größeren Population wäre lohnenswert.

Der Geschlechtseinfluß, der scheinbare Vorteil von Patienten männlichen Geschlechts, auf das neurologische Ergebnis ist rein volumenabhängig und ist im unterschiedlich großen Hirnvolumen von Männern und Frauen begründet. Es wird daher eine Erfassung des IV prozentual zum Hirnvolumen empfohlen.

Höchste prognostische Aussagekraft hat das IV für die Letalität durch ein Hirnödem (ROC-Wert 0,97; 35% Risikozunahme pro 10 ml IV-Zunahme). Es erweist sich kein weiterer Einfluß in der logistischen Regression als signifikant. Definitive Aussagen zur letalen Hirnblutung zu treffen, ist aufgrund des Ausschlusses früher parenchymaler Hämatoome aus der Analyse wegen einer Verfälschung der IV-Ausmaßes nicht zuverlässig möglich.

Die Ergebnisse zeigen, daß das IV an Tag 1 die grundsätzlichen Anforderungen, die an einen Surrogat-Endpunkt gestellt werden, nämlich einfache und sichere Erfassung, zuverlässige Reproduzierbarkeit, geringe Kosten- und Zeitintensität erfüllt. Sein Einsatz als Surrogat-Endpunkt in klinischen Therapiestudien ist gut vertretbar, auch wenn das IV nicht sehr eng mit den untersuchten klinischen Endpunkten korreliert. Letzteres verwundert nicht angesichts der Tatsache, daß keine neurologische oder funktionelle Skala den tatsächlichen Zustand des Patienten ausführlich in allen Facetten erfaßt. Das organische Korrelat der durch Schlaganfall bedingten bleibenden neurologischen Defizite wird hauptsächlich durch das meßbare IV dargestellt.

Voraussetzung ist eine in bezug auf das Alter und die Infarktlokalisierung gelungene Randomisierung, so daß man von einem gleichmäßigen Einfluß dieser Parameter in der Verum- wie in der Placebo-Gruppe auf das klinische Ergebnis ausgehen kann. Der Geschlechtseinfluß relativiert sich bei Erfassung des IV prozentual zum Hirnvolumen und der IV-unabhängige Therapieeinfluß ist vernachlässigbar gering.

Eine individuelle Prognose hinsichtlich des klinischen Ergebnisses eines Patienten alleine anhand des IV zu stellen, wird nicht empfohlen. Das erstellte prognostische Modell, das alle signifikanten Einflußfaktoren zur Prognosestellung einbezieht, wird anhand seines hohen ROC-Wertes von 0,82 als grundsätzlich geeignet zur individuellen Prognosestellung angesehen.

Jedoch gibt es einige Einschränkungen: Die prognostische Aussagekraft des Modells könnte mit einem ROC-Wert näher an 1 noch größer und sicherer sein. Der beschriebene Meßfehler der Volumetrie darf nicht übersehen werden, folglich muß anstelle einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ein Wahrscheinlichkeitsbereich für ein gutes neurologisches Ergebnis angenommen werden. Der Einfluß familiärer und gesellschaftlicher Unterstützung, sowie der psychischen Verfassung und der Willenskraft des Patienten auf seinen bleibenden Zustand ist nicht zu unterschätzen und kann weder im IV erfaßt werden noch in neurologischen oder funktionellen Skalen. Eine individuelle Prognose, gleich anhand welcher Parameter, bleibt mit einer Unsicherheit verbunden.