



Grußwort



Liebe Freunde und Mitglieder
des Kompetenznetzes Schlaganfall,

wir freuen uns Ihnen die aktuelle Ausgabe des Newsletters Schlaganfall überreichen zu dürfen. Zum Ende des Jahres 2007 informieren wir Sie schwerpunktmäßig über Klinische Studien, die im Rahmen des Kompetenznetzes durchgeführt werden.

Die klinische Forschung in Deutschland hat in den letzten Jahrzehnten in verschiedenen Bereichen große Fortschritte gemacht und einige international führende Wissenschaftler auf diesem Gebiet sind im Kompetenznetz vertreten.

Dennoch gibt es vor allem bei der patientenorientierten klinischen Forschung noch Verbesserungspotenzial. Translationale Forschung – die Umsetzung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung und umgekehrt – sollte dabei stets einen großen Stellenwert einnehmen.

International ist die Forderung nach mehr Transparenz im Studiengeschehen ein hochaktuelles Thema. In diesem Sinne möchten wir Ihnen einen Überblick der bisherigen Studienergebnisse geben.

Über die bisherige Resonanz, die unser Newsletter gefunden hat, freuen wir uns sehr und begrüßen es, wenn Sie auch die kommenden Ausgaben mit Kommentaren und Anregungen mitgestalten.

Für heute wünschen wir Ihnen eine angenehme Lektüre

Prof. Dr. Arno Villringer
Koordinator des Kompetenznetzes

Prof. Dr. Karl Einhüpl
Sprecher des Kompetenznetzes

Schwerpunkt: Klinische Studien



Translationale Forschung von „bench to bedside“ im Kompetenznetz Schlaganfall am Beispiel von „CSD/CSI“ nach Subarachnoidalblutung

„Cortical Spreading Depolarisation“ (CSD) ist eine Massendepolarisationswelle der Hirnrinde, die sich mit 3 mm/min ausbreitet. Es handelt sich um den größten Netzwerkunfall des Hirns. Gemessen an einem epileptischen Anfall sind die elektrischen und Ionenänderungen der CSD mehr als fünfmal größer. Zur Regeneration benötigt das Hirn Energie; ATP fällt während der CSD lokal um 50% ab. Um zusätzliche Energie bereitzustellen, ist an die CSD eine Zunahme des lokalen Blutflusses um mehr als 100% gekoppelt. Diese wandert mit der CSD im Gewebe und wird als Cortical Spreading Hyperemia (CSH) bezeichnet. Im Laufe der Evolution wurden diese energieabhängigen Schutzmechanismen derart perfektioniert, dass eine CSD/CSH vorüberzieht, ohne bleibenden Schaden anzurichten.

1998 wurde von uns erstmals im Tierexperiment nachgewiesen, dass an eine CSD statt einer Gefäßerweiterung mit konsekutiver Blutflusssteigerung auch das Gegenteil, nämlich ein akuter arterieller Spasmus der Mikrozirkulation gekoppelt, der Fall sein kann. Dieser verursacht eine Ischämie, die gemeinsam mit der neuronalen Depolarisationswelle im Gewebe wandert (Dreier et al., *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 978-90).

Der zugrunde liegende pathologische Prozess wird als inverse neurovaskuläre Kopplung bezeichnet und die daraus resultierende, im Gewebe wandernde, Mangel durchblutung als Cortical Spreading Ischemia (CSI). Die CSD/CSI unterscheidet sich grundsätzlich von anderen Ischämien dadurch, dass die Nervenzellentladung nicht Folge einer kritischen Mangel durchblutung ist, wie beispielsweise bei einem primären Gefäßverschluss, sondern ihre Ursache.

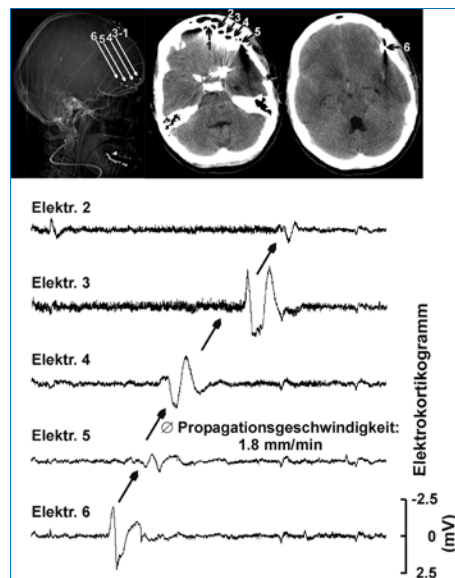


Abb. 1: CT einer 44-jährigen SAB-Patientin, welches einen subduralen Elektrodenstreifen über der frontalen Hirnrinde zeigt (Pfeile: Elektroden 1-6). Darunter sind die langsamen Potenzialänderungen einer CSD abgebildet, die sich mit einer Propagationsgeschwindigkeit von 1,8 mm/min von Elektrode zu Elektrode ausbreiten (Elektrodenabstand 10 mm, monopolare Ableitung gegen eine subgaleale Referenzelektrode, Kalibrierung für Elektrode 6 gilt auch für die übrigen Elektroden). Beachte die riesigen langsamen Potentialänderungen (von annähernd 5000 μ V in Elektrode 3 und 6).

CSD/CSI hinterlässt bei der Ratte fokale laminäre Rindennekrosen. Diese folgen nicht der vaskulären sondern der neuroanatomischen Architektur, da CSD den zellulären Elementen/Schichten der Hirnrinde folgt und sich nicht an vaskuläre Territorien hält. Die weiße Substanz bleibt von den Nekrosen weitgehend ausgespart, da CSD nicht in der weißen Substanz wandert. Lediglich eine begrenzte subkortikale Beteiligung kann durch penetrierende Marklagerarterien entstehen, die durch das Rindenkompartment hindurchziehen und dort in den Prozess des Spasmus miteinbezogen werden können.



Translational Research von „bench to bedside“ Fortsetzung von Seite 1

Im Tierexperiment tritt die inverse neurovaskuläre Kopplung beispielsweise unter artifizierender zerebraler Flüssigkeit auf, die den Zustand nach Subarachnoidalblutung (SAB) imitiert – interessanterweise haben Autopsiestudien beim Menschen gezeigt, dass Nekrosen der Hirnrinde das vorherrschende Korrelat verzögerter ischämischer Infarkte nach SAB sind. Verzögerte ischämische Infarkte treten meist um den Tag 7 nach der initialen Blutung als Folge der Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum auf und stellen die wichtigste klinische Komplikation nach SAB dar. Aus diesen Beobachtungen leiteten wir 1998 die Hypothese ab, dass CSD/CSI ein Mechanismus der verzögerten ischämischen Infarkte ist. 2006 führte uns diese translationale Hypothese im Kompetenznetz Schlaganfall von der „bench“ zur „bedside“ und zwar in Form einer multizentrischen klinischen Studie, in der in Patienten gemessen wurde, ob CSDs nach SAB auftreten. Wie beim Tier lassen sich CSDs auch beim Menschen

elektrokortikographisch mit Hilfe einer subduralen Streifenelektrode registrieren. Die Messung hat zur Voraussetzung, dass die neurochirurgische Indikation für eine Kraniotomie besteht, was die Implantation einer subduralen Streifenelektrode erlaubt. Dies ist zum Beispiel nach einer aneurysmatischen SAB der Fall, wenn ein chirurgisches Clipping des Aneurysmas erforderlich ist. In unserer Studie wurden 18 SAB-Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass 7 Patienten im Beobachtungszeitraum verzögerte ischämische neurologische Defizite (engl.: *delayed ischemic neurological deficit [DIND]*) mit einem Median von 7,8 Tagen nach SAB entwickelten. Das Auftreten eines DIND korrelierte zeitlich mit einem verzögert auftretenden „Cluster“ von CSDs in jedem einzelnen Fall. Bei 4 Patienten wurden bildgebend verzögerte ischämische Infarkte im Bereich des Elektrodenstreifens nachgewiesen. Dies korrelierte, ähnlich wie bei experimenteller CSD/CSI, mit einer hochgradi-

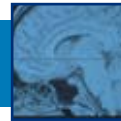
gen Verlängerung der elektrokortikographischen Erholungsphase nach CSD auf über 60 Minuten (Dreier et al. *Brain* 2006; 129: 3224-37). Zurzeit führen wir eine Folgestudie durch, in der regionale Blutflussveränderungen mit elektrokortikographischen Messungen korreliert werden. Darüber hoffen wir, CSD/CSI direkt nachweisen zu können. In Zukunft stellen CSD und die gestörte neurovaskuläre Kopplung viel versprechende Angriffspunkte für neue therapeutische Strategien dar.

Weitere Informationen:



PD Dr. med. Jens P. Dreier
E-Mail: jens.dreier@charite.de

Schwerpunkt: Klinische Studien



Bessere Charakterisierung der akuten cerebralen Ischämie durch Untersuchung von Wasserdiffusionsänderungen mittels Diffusionstensorbildgebung

Das „Schlaganfall-MRT“ hat die Diagnostik des akuten Schlaganfalls revolutioniert und zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie beigetragen. Eine entscheidende Stärke liegt dabei im hochsensitiven Nachweis ischämischer Läsionen durch die Möglichkeit der Darstellung des zytotoxischen Ödems innerhalb von Minuten nach Beginn der Ischämie mittels diffusionsgewichteter Bildgebung (diffusion weighted imaging = DWI). Bei der Diffusionstensorbildgebung (diffusion tensor imaging = DTI) erfolgt eine diffusionsgewichtete Bildgebung entlang von sechs oder mehr Richtungen. Aus diesen Bildern lassen sich verschiedene Parameter berechnen, welche Rückschlüsse auf mikrostrukturelle Eigenschaften und die Integrität des Gewebes erlauben. Neben dem „apparent diffusion coefficient“ (ADC), sind hierbei Marker der Anisotropie, das heißt der Gerichtetheit der Diffusion, von Bedeutung.

Der am häufigsten verwendete Parameter ist dabei die „Fraktionelle Anisotropie“ (FA). Während eine Abnahme des apparent diffusion coefficient (ADC) innerhalb von Minuten nach Ischämie zu beobachten ist, ist der prädiktive Wert der initialen ADC-Minderung im Hinblick auf die endgültige Infarktläsion zumindest zweifelhaft, seit gezeigt wurde, dass ADC-Minderungen bei frühzeitiger Reperfusion reversibel sein können. Aus Tierexperimenten ist der Zeitverlauf der Anisotropieänderungen nach akuter Ischämie bekannt. In der ischämischen Läsion ist die Anisotropie anfangs unverändert oder leicht erhöht, während es nach ca. 1–2 Stunden zu einem kontinuierlichen Abfall der Anisotropie als Ausdruck der irreversiblen strukturellen Gewebsschädigung kommt. Die Normalisierung einer einmal beobachteten Anisotropieabnahme ist bisher nicht beschrieben. Aus experimentellen Studien ist weiterhin bekannt, dass die Diffusionsparameter in grauer und weißer Substanz im Zeitverlauf ein unterschiedliches Signalverhalten zeigen. Die Daten zu Anisotropieänderungen beim ischämischen Schlaganfall des Menschen sind begrenzt und heterogen, insbesondere für die Frühphase

der akuten Ischämie gibt es bisher kaum DTI-Studien. Auch über die mögliche Bedeutung früher Anisotropieänderungen ist wenig bekannt.

In einer derzeit im Stroke Imaging Net durchgeführten multizentrischen Studie möchten wir mithilfe der Diffusionstensorbildgebung die Wasserdiffusionsänderungen im Verlauf der akuten Ischämie beim menschlichen Schlaganfall untersuchen und dabei einige offene Fragen beantworten. Zunächst möchten wir die Frage klären, ob sich analog zu tierexperimentellen Daten auch beim Menschen in der Frühphase der Ischämie das scheinbar paradoxe Phänomen der Zunahme der Anisotropie beobachten lässt, und welche Veränderungen diesem Phänomen zu Grunde liegen. Wir erwarten, dass sich auch beim Menschen in der akuten Ischämie eine initiale FA-Zunahme finden und durch den differentiellen Verlauf der Veränderungen der Diffusion entlang verschiedenen Richtungen erklären lässt. Weiterhin erhoffen wir uns durch die Berücksichtigung der FA in der Akutsituation

„Bessere Charakterisierung der akuten cerebralen Ischämie“
weiter auf Seite 3

„Bessere Charakterisierung der akuten cerebralen Ischämie“ Fortsetzung von Seite 2

eine bessere Vorhersage irreversibler Schädigung vor dem Hintergrund der beschriebenen Fälle von ADC-Normalisierung. Dabei erwarten wir, dass eine Abnahme der FA sich im Zeitfenster von 0–6 h als zuverlässiger Parameter für eine irreversible Schädigung von Hirngewebe erweisen, und dass das Areal der akuten FA-Minderung, anders als das Areal der akuten ADC-Minderung, kein potentiell rettbares Gewebe enthalten wird. Über eine differenzielle Untersuchung der Diffusionsveränderungen in grauer und weißer Substanz erhoffen wir uns

weitere Erkenntnisse über eine mögliche unterschiedliche Vulnerabilität der verschiedenen Hirngewebsanteile. Zuletzt möchten wir die Hypothese überprüfen, dass die Kombination von ADC und FA eine bessere zeitliche Einordnung der Ischämie in den ersten Stunden nach Symptombeginn ermöglicht, was insbesondere für Patienten mit unklarem Zeitfenster, die von einer Rekanalisationstherapie profitieren könnten, aber bisher von dieser ausgeschlossen sind, eine große klinische Bedeutung haben könnte.

Im Rahmen der Studie werden an den im Stroke Imaging Net zusammengeschlossenen Zentren einheitliche DTI-Sequenzen in die akute Schlaganfalldiagnostik (d. h. innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn) mittels MRT integriert. In einer Pilotstudie konnten wir bereits zeigen, dass sich mit Untersuchungszeiten von weniger als 2 Minuten in der Routine-Diagnostik qualitativ hochwertige DTI-Bilder akquirieren lassen (Abb. 1). Verlaufsuntersuchungen erfolgen innerhalb von 24 h und 5–10 Tage nach Ereignis.

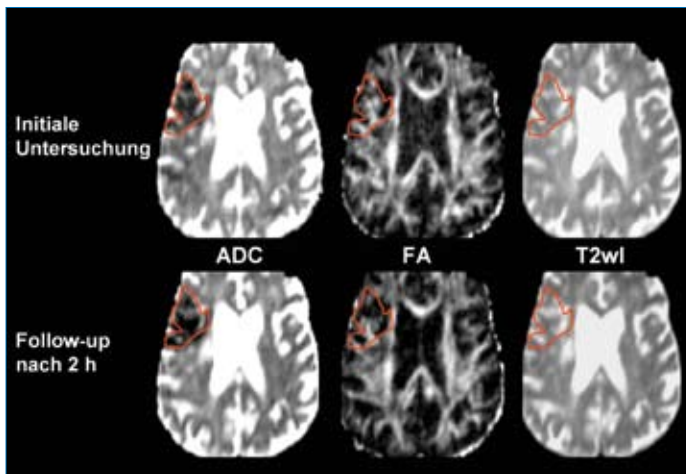


Abb. 1: Beispiel von DTI-Bildern bei einem Patienten mit akutem Hirninfarkt. In der initialen Untersuchung 90 min. nach Symptombeginn sieht man ein gut abgrenzbares Areal mit deutlicher ADC-Minderung. In den entsprechenden Arealen zeigt sich keine eindeutige Veränderung der FA oder T2 Signal-Intensität. Im frühen Verlaufsbild 2 h nach initialer Untersuchung zeigt sich im Areal der unverändert sichtbaren ADC-Läsion ein Gebiet deutlicher FA-Abnahme, während im T2-gewichteten Bild allenfalls eine leichte diffuse Zunahme der T2SI zu sehen ist.

Zusammenfassend versprechen wir uns von einer besseren Charakterisierung der Diffusionsveränderungen in der akuten Ischämie, ein besseres Verständnis des unterschiedlichen Verlaufs der Ischämie in grauer und weißer Substanz, sowie eine bessere zeitliche Einordnung der Ischämie und eine zuverlässigere Identifikation irreversibel geschädigten Gewebes in der Akutsituation.

Weitere Informationen:



Dr. Götz Thomalla
E-Mail: thomalla@uke.uni-hamburg.de

Schwerpunkt: Klinische Studien

Die Ludwigshafener Schlaganfall-Studie (LuSSt) eines populationsbasierten Schlaganfallregisters

Bei der Ludwigshafener Schlaganfallstudie (LuSSt) handelt es sich um ein populationsbasiertes Schlaganfallregister, welches Patienten aus der 167 757 Einwohner zählenden Stadt Ludwigshafen in Rheinland-Pfalz rekrutiert. Ziel des Registers ist es, epidemiologische Daten zur Häufigkeit des Schlaganfalles und seiner ätiologischen Subtypen in der Bevölkerung der Stadt Ludwigshafen am Rhein zu erlangen und Veränderungen der Inzidenzen über die Zeit zu erfassen. Weiterhin soll LuSSt dazu dienen, Überlebenszeitanalysen durchzuführen und Prognosefaktoren nach Schlaganfällen

zu identifizieren. Ein weiteres Ziel von LuSSt ist die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien innerhalb der Population des Registers. Längerfristig soll LuSSt auch dazu dienen, die Wirksamkeit primär- und sekundärprophylaktischer Maßnahmen gegen den Schlaganfall, die zum Beispiel im Rahmen der Integrierten Versorgung erfolgen, messbar zu machen. Seit dem 01.01.2006 werden durch Kooperation mit allen regionalen Versorgungseinrichtungen alle Patienten mit Schlaganfällen und transitorisch ischämischen Attacken (TIA) erfasst. Für alle Krankheiten und Risikofaktoren werden internationale Standarddefinitionen verwendet. Jährliche statistische Auswertungen beinhalten u. a. die Errechnung von Inzidenzen mit zusätzlicher Adjustierung für die deutsche sowie die europäische Normalbevölkerung

für erstmalige Schlaganfälle insgesamt sowie für die ätiologischen Subgruppen. Ergebnisse: von Januar bis Dezember 2006 wurden insgesamt 585 Patienten mit Schlaganfällen oder TIAs erfasst. Die Inzidenz für erstmalige Schlaganfälle insgesamt lag bei 226 pro 100 000 Einwohner (224 für Männer, 227 für Frauen). Die entsprechenden Werte für ischämische Infarkte betragen 200 (197 für Männer, 203 für Frauen), für intracerebrale Blutungen 18 (19 für Männer, 17 für Frauen) und für Subarachnoidalblutungen 8 (8 für Männer, 8 für Frauen). Die Inzidenz der TIAs lag bei 70 pro 100 000 Einwohner (69 für Männer, 72 für Frauen). Nach Altersadjustierung für die

„Die Ludwigshafener Schlaganfall-Studie (LuSSt)“
weiter auf Seite 4



„Die Ludwigshafener Schlaganfall-Studie (LuSSt)“ Fortsetzung von Seite 3

europäische Normalbevölkerung lag die Inzidenzrate bezogen auf 100 000 Einwohner für den erstmaligen Schlaganfall bei 156 (95% Konfidenzintervall (CI) 139-173), für Männer bei 176 (95% CI 150-202), für Frauen bei 137 (95% CI 116-158). Inzidenzen für TIAs betragen 52 für beide Geschlechter (95% CI 42-62), 59 für Männer (95% CI 43-76) und 44 für Frauen (95% CI 32-56).

Schlussfolgerungen: Verglichen mit anderen bevölkerungsbasierten Schlaganfallstudien (Abb. 1) fallen die Inzidenzen für erstmalige Schlaganfälle und TIAs nach Altersadjustierung für die europäische Bevölkerung in Ludwigshafen höher aus.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um mögliche Ursachen dieses Unterschieds aufzudecken.

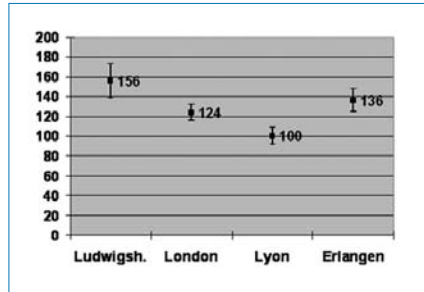


Abb. 1 altersadjustierte Inzidenzen für den erstmaligen Schlaganfall/100 000 Einwohner

Weitere Informationen:

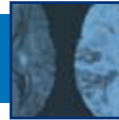


Dr. med. Frederic Palm
E-Mail: PALMF@klllu.de



Prof. Dr. Armin Grau
E-Mail: grau@klllu.de

Schwerpunkt: Klinische Studien



M. Fabry und jugendlicher Schlaganfall – SIFAP-Studie

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal (Xq22) vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, die infolge eines Gendefekts im Bereich des Enzyms- α -Galaktosidase A (AGLA) hervorgerufen wird. Das Enzym ist bei normaler Konzentration am Abbauprozess von membranständigen Glycophospholipiden katalytisch beteiligt, weshalb es bei einem Mangel des Enzyms zu einer Anreicherung von Globotriaosylceramiden (Gb3) in fast allen Körperzellen – vor allem in Endothelzellen der Blutgefäße, Kardiomyozyten sowie Nervenzellen – kommt. Infolge der Gb3-Ablagerung kann es im Verlauf der Erkrankung zu multiplen Organschädigungen (z. B. Gefäße, Nerven, Nieren, Haut, Herz) kommen. Unbehandelt führt der Morbus Fabry nach einer mittleren Lebenserwartung von zwanzig bis fünfzig Jahren zum Tode. Meist stellen dabei schwere renale, kardiale oder zerebrovaskuläre Beeinträchtigungen die lebenslimitierenden Faktoren dar.

Morbus Fabry findet sich in allen ethnischen Gruppen und wird mit einer Inzidenz von 1/40 000 bis 1/100 000 angegeben (Desnick et al. 2001).

Die Dunkelziffer wird vor dem Hintergrund leicht oder atypisch verlaufender Krankheitsverläufe insbesondere unter den weiblichen Betroffenen als hoch eingeschätzt. Neuere Befunde (Spada und Mitarbeiter 2006) konnten im Rahmen eines Neugeborenen Screenings eine Inzidenz von 1: 3 100 nachweisen. Es wird

Aufgabe neuer Studien sein, die sichere Häufigkeit der Erkrankung zu belegen.

Zentrale oder periphere neurologische Symptome zeigen sich beim Morbus Fabry in Form für die Erkrankung typischer Akroparästhesien, die von den Handflächen wie Fußsohlen ausgehend nach proximal ausstrahlen. Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die Erkrankung ursächlich vor allem an der Pathogenese des Schlaganfalls bei jüngeren Patienten (18–55 Jahre) beteiligt sein kann (Rofls et al. 2005); in ca. 5% aller Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall fanden sich Mutationen im AGLA-Gen. Es ist damit zum jetzigen Zeitpunkt mit deutlichem Abstand die wichtigste monogenetische Ursache für Schlaganfälle bei jüngeren Patienten, insbesondere bei solchen, die nicht die typischen Risikofaktoren bieten wie etwa hohen Blutdruck, Nikotinabusus, Übergewicht und hohe Blutfettwerte.

Um die Daten zu reproduzieren und auf eine breitere Basis zu stellen, wird derzeit unter Leitung von Prof. Dr. A. Rofls von der Universität Rostock eine multizentrische Studie („Stroke in young Fabry patients“, sifap) durchgeführt, an der ca. 50 Zentren aus 12 europäischen Ländern beteiligt sind. In der ersten Studienphase (sifap1) werden über 18 Monate prospektiv 5000 unselektierte Schlaganfallpatienten zwischen 18 und 55 Jahren auf das Vorliegen von Mutationen innerhalb des AGLA-Gens untersucht. Diese Studie erlaubt es damit, die Häufigkeit für

das Auftreten von Morbus Fabry und die Anzahl noch nicht diagnostizierter Patienten exakt zu erfassen. Die umfangreichen Patientenbefunde werden web-basiert digitalisiert erfasst; die genetische Analyse des AGLA-Gens erfolgt zentralisiert komplett automatisiert an der Universität Rostock.

Es erfolgt eine detaillierte Darstellung des zerebrovaskulären Ereignisses mit verschiedenen Methoden: TOAST-Klassifikation, Modified Rankin Scale, Barthel Index etc. Mit dieser Studie wird die weltgrößte Datenbank und Biobank zum jugendlichen Schlaganfall aufgebaut werden.

Neben umfangreichen Daten zu demographischen, anamnestischen und schlaganfallbezogenen Faktoren konzentriert sich der zweite Teil der Studie (sifap2) auf jene Patienten, bei denen ein Morbus Fabry eindeutig diagnostiziert wurde. Diese Patienten werden im Mittel über 45 Monate beobachtet, wobei insbesondere Patienten mit wiederholt auftretenden zerebrovaskulären Ereignissen im Mittelpunkt stehen. Dokumentiert werden insbesondere die Zahl der zerebrovaskulären Ereignisse, die Lebensqualität der Patienten (gemäß der SF36-Skala) sowie die Instrumental Activities of Daily Living Skala. Weiterhin werden mögliche neurologische Beeinträchtigungen und Veränderungen in den beteiligten Organen untersucht – insbesondere das Gehirn im MRT.



Weitere Informationen:

Prof. Dr. Arndt Rofls
E-Mail: arndt.rofls@med.uni-rostock.de



Mitteilungen aus der Industrie



SCALA-Studie belegt: Jeder zweite Schlaganfallpatient hat eine PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) – bessere Schlaganfall-Sekundärprävention durch Risikoscorebestimmung

Nach einem ischämischen Schlaganfall (IS) oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA) ist das Rezidivrisiko für einen weiteren Schlaganfall erhöht. In der Sekundärprävention sind Risikoscores, zum Beispiel der ESRS (Essen Stroke Risk Score), für die prognostische Einschätzung wichtig. Bisher ist ihr Einsatz für den Schlaganfall noch nicht ausreichend untersucht worden.

Zu den Risikofaktoren, die in die Berechnung mit einbezogen werden zählen Alter (1 Punkt ab 65 Jahren), der systolische Blutdruck, eine antihypertensive Therapie, ein Diabetes mellitus sowie Rauchen, frühere kardiovaskuläre Ereignisse, Vorhofflimmern oder eine linksventrikuläre Hypertrophie. In der epidemiologischen, prospektiven Querschnittsstudie SCALA (*Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients; Weimar et al. J Neurol 2007 Aug 3: 2590–96*) mit 852 Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder einer transienten ischämischen Attacke wurden der Schweregrad eines Schlaganfalls und das Risikofaktorprofil gemäß dem ESRS beschrieben. Das Ziel war, diese Probanden dem ESRS entsprechend in Hochrisiko- (ESRS ≥ 3 Punkte) und Niedrigrisikopatienten (ESRS 0–2 Punkte) einteilen zu können und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) als Indikatorerkrankung einer generalisierten Atherosklerose mit dem Score zu korrelieren.

Die Untersuchungen erfolgten an 85 zertifizierten, deutschen Schlaganfallzentren mit jeweils 10 konsekutiven Patienten. Um eine einheitliche Bewertung zu erzielen, wurden die Aussagen der Probanden mittels eines standardisierten Fragebogens dokumentiert. Das kardiovaskuläre Risiko konnte auch durch eine dopplersonografische Messung des Ankle Brachial Index (ABI) – Quotient des Blutdrucks an den Knöcheln und den Armbeugen – erfasst werden. Mithilfe des ABI suchten die Ärzte nach einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Als pathologisch gilt ein ABI Wert $\leq 0,9$. Er spricht für ein erhöhtes vaskuläres Risiko dieser Patienten.

Von den 852 Probanden (57% männlich) mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren ($\pm 12,4$) wurden 82,9% aufgrund ihres ischämischen Schlaganfalls

in die Studie eingeschlossen. Der mediane NIH-SS (National Institutes of Health stroke sum score) lag hier bei 4 Punkten, für transiente ischämische Attacken bei 1 Punkt. Die am häufigsten dokumentierte Begleiterkrankung war die arterielle Hypertonie (71%), Diabetes mellitus trat in 26% und eine klinisch symptomatische pAVK in 10% der Fälle auf. Einen ABI $\leq 0,9$, also ein Indiz für eine klinisch symptomatische oder asymptomatische pAVK, zeigten sogar 51% der Patienten. 58,3% der Probanden offenbarten einen ESRS ≥ 3 Punkte, was einem jährlichen Schlaganfall-Rezidivrisiko von $\geq 4\%$ entspricht, und waren als Hochrisikopatienten einzustufen. Die Korrelation zwischen dem ESRS und einem niedrigen ABI zeigte sich mäßig ausgeprägt (Pearson-Produkt-Moment-Korrelation $r = 0,21$).

Während die meisten Patienten einen leichten ischämischen Schlaganfall oder eine leichte transiente ischämische Attacke aufwiesen, zeigte doch ein großer Teil der Patienten nach der ESRS- oder ABI-Kategorie ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. Begleitende Risikofaktoren, besonders solche, die Atherothrombose betreffen (wie PAVK und KHK), sollten in der medikamentösen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern berücksichtigt werden.

Schlaganfall-Sekundärprävention

Rund 10% der ischämischen Schlaganfälle sind durch atherosklerotische intrakranielle Gefäßstenosen bedingt. Besonders bei Gefäßeinengungen von $\geq 70\%$ beträgt das Risiko, auch bei einer Behandlung mit Blut verdünnenden Medikamenten, innerhalb des darauf folgenden Jahres erneut einen Schlaganfall zu erleiden fast 23%. Eine alternative Behandlungsmethode ist daher dringend notwendig.

Vor kurzem ist erstmalig ein selbst-expandierbarer Stent für die Therapie dieser atherosklerotischen Hirnarterienverengungen zugelassen worden. Es handelt sich hier um eine neue Technik: Die Stenose wird zuerst mit einem Ballon vordilatiert und anschließend wird ein sehr flexibler, sich selbst entfaltender Stent mit hoher Radialkraft (WING SPAN™) implantiert. In einer multizentrischen Studie mit 45 Patienten (*Stroke 2007; 38: 1531–37*), die einen Schlaganfall erlitten hatten, wurde dieses System zu 100% erfolgreich eingesetzt. Die periprozedurale Komplikationsrate war mit 4,4%

außergewöhnlich niedrig. Die angiographischen Kontrolluntersuchungen nach sechs Monaten zeigten zudem eine fortschreitende gefäßremodellierende Eigenschaft des Stentsystems. Eine Wiedereinengung (Rezidivstenose) trat in nur 7,5% auf; alle Rezidivstenosen waren asymptomatisch. Hinsichtlich der Schlaganfall-Sekundärprophylaxe waren die Ergebnisse im Nachbeobachtungszeitraum der Patienten aus der WINGSPAN™-Studie vielversprechend. Nur 10% der Patienten mit einer initialen Gefäßenge $\geq 70\%$ erlitten einen erneuten Schlaganfall während eines Nachbeobachtungszeitraumes von durchschnittlich 13 Monaten (7–22 Monate).

Für Patienten mit hochgradigen, symptomatischen atherosklerotischen Stenosen einer Hirnschlagader ist die Therapie mit dem WINGSPAN Stent System eine vielversprechende Therapieoption. Der Therapieerfolg ist von einer klaren Indikationsstellung und der Behandlung und Nachbetreuung durch erfahrene interventionelle Neuroradiologen abhängig.

Prof. Marius Hartmann, Neuroradiologie,
Universitätsklinikum Heidelberg

Morbus Fabry

Der Morbus Fabry gehört zur Gruppe der seltenen Erkrankungen („Orphan Diseases“). Bei diesen Erkrankungen sind nicht mehr als fünf Patienten unter 10 000 Personen betroffen. In Deutschland werden schätzungsweise 1000 bis 1500 Betroffene vermutet, von denen allerdings ein Großteil noch nicht diagnostiziert ist. Typische neurologische Anzeichen sind neuropathische Schmerzen, Akroparästhesien, Schlaganfälle oft schon in jungen Jahren und Läsionen der weißen und grauen Hirnsubstanz. Dem Neurologen kommt daher eine Schlüsselstellung bei der Diagnose zu. Shire ist ein weltweit tätiges pharmazeutisches Unternehmen, das sich mit dem Geschäftsbereich Shire Human Genetic Therapies auf die Entwicklung von Therapien für seltene Stoffwechselerkrankungen spezialisiert hat. Im Jahr 2001 wurde Agalsidase alfa (Replagal®), eine kausale Therapie zur Enzyersatztherapie bei Morbus Fabry, in Europa zugelassen. Das Enzym verfügt aufgrund der Herstellung in menschlichen Zellen über eine humanidentische Glykosylierung und ist damit von dem natürlichen Enzym im menschlichen Körper nicht zu unterscheiden. Weitere Projekte sollen zur Aufklärung des Morbus Fabry dienen.



Mitteilungen aus der Industrie

SYGNIS-Wirkstoff AX200 zeigt Wirksamkeit bei Schlaganfällen

Die AXIS Studiengruppe präsentierte auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im September dieses Jahres in Berlin die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der Phase II a Prüfung. Alle primären und sekundären Endpunkte der Studie wurden erreicht. Dabei erwies sich der Medikamentenkandidat AX200 der SYGNIS Pharma AG als sicherer Wirkstoff, der darüber hinaus auch Wirksamkeit in Schlaganfallpatienten gezeigt hat. AXIS (*AX200 in Acute Ischemic Stroke*) war eine doppelt verblindete, placebokontrollierte, nationale Studie. In sechs Zentren (Münster, Leipzig, Heidelberg, Hamburg, Wiesbaden und Erlangen) wurden 44 Patienten eingeschlossen, davon wurden 30 mit AX200 und 14 mit Placebo behandelt. Die Datenanalyse zeigte, dass insbesondere Patienten mit schweren Schlaganfällen von der Behandlung mit AX200 profitieren können.

Aufbauend auf der umfangreichen Datenbasis der AXIS-Studie plant das Unternehmen derzeit in Zusammenarbeit mit führenden Schlaganfall-Experten eine internationale Phase II b Studie in 2008.

2. Internationales Symposium des Kompetenznetzes Schlaganfall (ISKNS) in Berlin

Am 29. Februar und 1. März 2008 lädt das Kompetenznetz Schlaganfall (KNS) zum 2. Internationalen Symposium mit Fortbildungsakademie ein. Auf dem Symposium präsentieren KNS-Mitglieder die wichtigsten Forschungsergebnisse aus dem Verbund. Zudem beleuchten namhafte internationale Referentinnen und Referenten das Thema Schlaganfall aus unterschiedlichsten Perspektiven. Unter anderem geht es dabei um Themen zur Schlaganfallprophylaxe, zur Diagnose und Behandlung von Schlaganfällen. Außerdem wird über die Plastizität des Gehirns und über neue Erkenntnisse in der Rehabilitationsforschung berichtet.

Die Tagung findet in der Alten Nervenklinik auf dem Campus Mitte der Berliner Charité statt. Das Anmeldeformular mit einer Programmübersicht des Symposiums sind dieser Newsletterausgabe

Kongressberichte



beigefügt – oder auch im Internet unter:

<http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/symposium2008>

abzurufen. Die Veranstaltung wurde von der Berliner Ärztekammer mit 12 CME Punkten zertifiziert. Des Weiteren wird im Rahmen der Veranstaltung der Preisträger des KNS Young Scientist Awards geehrt. Ausgezeichnet wird die Arbeit eines Nachwuchswissenschaftlers für seine herausragende wissenschaftliche Arbeit aus den Bereichen Klinische oder Experimentelle Schlaganfallforschung. Wir hoffen, dass diese Veranstaltung Ihr Interesse findet – nicht zuletzt, um eine Plattform zu schaffen, auf der sich möglichst viele Akteure der Schlaganfallforschung austauschen können.

Kontakt:

Kompetenznetz Schlaganfall
Meike Sieveking
Charité Campus Mitte
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. 030 / 450560-145
Fax: 030 / 450560-945
E-Mail: meike.sieveking@charite.de

80. Kongress der DGN in Berlin

Mehr als 4000 Ärzte und Forscher besuchten vom 12. bis 15. September die 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Berlin. Führende Wissenschaftler, darunter auch Mitglieder des KNS, diskutierten dort aktuelles Wissen über die Schlaganfallforschung. Dabei ging es beispielsweise um Themen, wie die Schlaganfalldiagnostik und die Sekundärprävention des Schlaganfalls.

Im Rahmen des so genannten Präsidentensymposiums – unter der Leitung des Kongresspräsidenten **Prof. Dr. med. Karl M. Einhäupl** – wurden auch Zukunftsperspektiven vorgestellt. Dabei ging es um neue Therapieoptionen, die zu einer verbesserten Lebensqualität nach neurologischen Ereignissen beitragen könnten. Ein weiteres großes Thema war auch die moderne Computertechnik: Innovative elektronische Schnittstellen zwischen Mensch und Maschine ermöglichen es Menschen mit Lähmungen, allein mit ihren Gedanken, eine Tastatur zu bedienen und Texte zu schreiben. Zudem erläuterten die Referenten, wie plastisch das Gehirn ist: Nach einem Schlaganfall übernehmen oft andere Bereiche des Gehirns die Funktionen des betroffenen Areals. Dies ermöglicht Schlaganfallpatienten verloren gegangene Sprache oder Bewegungen neu zu lernen. (It)

Termine



24. Januar 2008

Heidelberger Arbeitskreis Wissenschaftlichkeit in der Medizin: Tiefe Hirnstimulation: Eine technische Herausforderung im Spannungsfeld von Empirie, Evidenz und Ethik, Hörsaal der Medizinischen Universitätsklinik, Heidelberg
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/pdf/maschine.pdf>

30. Januar – 2. Februar 2008

Fourth Annual Update Symposium on Clinical Neurology and Neurophysiology, Jerusalem, Israel
<http://www.neurophysiology-symposium.com>

29. Februar – 1. März 2008

2. Internationales Symposium und Fortbildungsakademie des Kompetenznetzes Schlaganfall (ISKNS), Berlin
<http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/Symposium2008>

Impressum

Herausgeber und Netzwerkzentrale:

Kompetenznetz Schlaganfall
Charité Campus Mitte
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Charitéplatz 1, D-10117 Berlin
Tel: +49 (0)30 / 450 560 142
Fax: +49 (0)30 / 450 560 952
E-Mail: info@schlaganfallnetz.de
Internet: <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de>

Verantwortlich:

Prof. Dr. Arno Villringer, Berlin
Leitender Koordinator

Redaktion:

Dipl. Biol. Linda Faye Tidwelt, Berlin
Dipl. Biol. Liane Clevert (vert)
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Bezug:

Der Newsletter ist als pdf-Datei unter <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de> erhältlich oder kann kostenlos bei der Zentrale des Kompetenznetzes angefordert werden.

Das Kompetenznetz Schlaganfall wird gefördert vom



Gestaltung und Realisation:

Georg Thieme Verlag, Stuttgart
© 2007 Georg Thieme Verlag
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart

Der Newsletter wird unterstützt von

