

# Wert der zerebralen Bildgebung nach ischämischem Hirninfarkt für die Rehabilitation

K. M. Stephan, E. Breer

*St. Mauritius Therapieklinik, Meerbusch*

## 1 EINLEITUNG UND HINTERGRUND

### 1.1 Definition

Als zerebrale Bildgebung gelten Verfahren, die mit oder ohne Kontrastmittel eine nicht-invasive Darstellung des Hirngewebes einschließlich seiner Gefäße ermöglichen. Die gebräuchlichsten Methoden sind zur Zeit die Computertomographie und die Kernspintomographie. Letztere ermöglicht nicht nur eine strukturelle Darstellung des Hirngewebes, sondern auch der hirnersorgenden extra- und intrakraniellen Gefäße und kann mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie Hinweise auf die Hirnfunktion geben. Untersuchungen mit nuklearmedizinischen Tracern werden im Folgenden nicht behandelt.

### 1.2 Relevante Patientenpopulation

Die folgenden Ausführungen beziehen sich zunächst nur auf ischämische Durchblutungsstörungen.

### 1.3 Abgrenzung der Aufgabenschwerpunkte zwischen Akutklinik und Rehabilitationseinrichtung

Da nach einem Schlaganfall die gleichen Patienten zunächst in der Akutklinik und danach häufig in einer Rehabilitationseinrichtung behandelt werden, sollten die jeweiligen Behandlungen im Sinne einer Behandlungskette aufeinander aufbauen. Der Schwerpunkt der Behandlung im Akutkrankenhaus liegt auf der initialen Diagnosestellung, der Akutbehandlung und der Einleitung der Sekundärprophylaxe, der Schwerpunkt der rehabilitativen Einrichtung auf der Therapieplanung und deren Implementation unter Berücksichtigung von Diagnose, Klinik und Prognose sowie die weitere Implementation der vom Akutkrankenhaus vorgeschlagenen Sekundärprophylaxe sowie ggf. deren Adaptation, sofern sich im Behandlungsverlauf neue Aspekte ergeben.

Diese unterschiedlichen Behandlungsschwerpunkte im Akutkrankenhaus und in der Rehabilitationseinrichtung leiten zu den unterschiedlichen Fragen über, die im akutmedizinischen und rehabilitativen Kontext an die zerebrale Bildgebung gestellt werden: Fragen nach Diagnose, Differentialdiagnose, initialer Prognose und Risikofaktorenabklärung einschließlich

Subtypen-Einteilung des ischämischen Schlaganfalls in der Akutklinik, Fragen nach Lokalisation und Größe der aktuellen Schädigung, Ausmaß der Vorschädigung sowie ggf. morphologischer und funktioneller Veränderungen im Zeitverlauf in der Rehabilitationsklinik. Dabei sollte der in der Rehabilitation tätige Arzt davon ausgehen können, dass vor Einleitung der Sekundärprophylaxe in der Akutklinik leitliniengemäß (z.B. DGN [Deutsche Gesellschaft für Neurologie], ESO [European Stroke Organization]) eine zerebrale Bildgebung durchgeführt worden ist, die geeignet ist, andere Hirnerkrankungen, z.B. Blutungen, zerebral entzündliche Prozesse, Hirntumoren auszuschließen und die zerebrale Ischämie möglichst zu verifizieren (siehe Empfehlung 3.1).

### 1.4 Rehabilitationsrelevante Fragestellungen

(i) Der mögliche Beitrag der Ergebnisse der zerebralen Bildgebung zur Erstellung eines Funktions- und Fähigkeitsprofils zu Beginn der Therapie, (ii) der prognostische Wert der zerebralen Bildgebung für die subakute und chronische Phase nach Schlaganfall, sowie (iii) ihre Rolle als mögliche Entscheidungshilfe für die Anwendung spezieller Therapieverfahren sind zentrale Fragestellungen der neurologischen Rehabilitation.

In den letzten Jahren wird der Schlaganfall zunehmend nicht als isoliertes Geschehen, sondern als Teil einer zerebrovaskulären Erkrankung verstanden, in deren Rahmen das Rezidivrisiko innerhalb der ersten Wochen und Monate nach einem ischämischen Schlaganfall besonders hoch ist. Da dieses auch die Zeit ist, in der sich der Patient meist in rehabilitativer Behandlung befindet, ist das Interesse an Aussagen, die die zerebrale Bildgebung über das Rezidivrisiko geben kann, besonders groß. Dieser Teil ist wird im epidemiologischen Eingangsteil der Leitlinie behandelt werden.

Schließlich ermöglicht die zerebrale Bildgebung immer weitergehende Einblicke in die Physiologie und Pathophysiologie nach Schlaganfall einschließlich der Plastizitätsvorgänge, die Grundlage jeder Rehabilitationsbehandlung sind. Das Streben, neues Wissen mit dem Bewährtem zu verbinden, das Kennzeichen evidenzbasierter Medizin, ist eine besondere Herausforderung für die Zukunft. Ein Ausblick, inwieweit diese neuen Erkenntnisse und Möglichkeiten die neurologische Rehabili-

tation und damit sinnvollerweise auch die Leitlinienarbeit beeinflussen werden, steht am Ende dieses Leitlinienteils. Damit geht dieser Leitlinienteil am Ende bewusst über die klassische Funktion einer Leitlinie hinaus und öffnet auch den Blick auf zukünftige Entwicklungen.

### 1.5 Aufbau der Leitlinie

Aus den genannten Fragestellungen ergibt sich der Aufbau dieses Leitlinienteils:

1. Einleitung und Hintergrund
2. Methodische Überlegungen
3. Beitrag der zerebralen Bildgebung zur Sicherheit der Diagnose
4. Der Beitrag der zerebralen Bildgebung zur Erstellung eines Funktions- und Fähigkeitsprofils
5. Läsionsort und -größe sowie Ausmaß der zerebralen Vorschädigung als prognostische Faktoren und als Basis für Therapieentscheidungen
6. Funktionelle Veränderungen als prognostische Faktoren und als Basis für Therapieentscheidungen
7. Ausblick: Die Rolle der zerebralen Bildgebung für eine hypothesengesteuerte und evidenzbasierte Neurorehabilitation

## 2 METHODIK UND ÜBERBLICK ÜBER DIE SUCHSTRATEGIEN

### 2.1 Methodik

Für generelle Methodikfragen wird auf den einführenden Methodikteil verwiesen. Spezielle Aspekte für diesen Leitlinienteil werden in den kommenden Abschnitten behandelt. Dabei ist besonders darauf hinzuweisen, dass für epidemiologische und prognostische Studien die Kohortenstudien – und nicht randomisierte kontrollierte Studien – den höchsten Evidenzgrad besitzen (siehe Oxford Klassifikation für einzelne Studien im Methodikteil).

### 2.2 Allgemeine Ausführungen zu den Suchstrategien

Sowohl für den Vergleich zwischen zerebraler Bildgebung und Klinik als auch für prognostische Fragestellungen dienen als *Zielvariablen* Scores, die – entsprechend der ICF-Klassifikation – die Funktion, das Aktivitätsniveau oder das Ausmaß der Partizipation beschreiben. Die meisten neurologischen Skalen, die nach einem Schlaganfall erhoben werden, z. B. NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) und SSS (Scandinavian Stroke Scale), werden dabei den Funktions-Scores zugeordnet. Barthel-Index (BI) und Functional Independence Measurement (FIM) sind die häufigsten Skalen, die das Aktivitätsniveau beschreiben. Die Armfunktion wird dabei besser durch die NIHSS oder SSS erfasst, die Mobilität durch BI oder FIM. Das Ausmaß der Partizipation wird am häufigsten mit der modified Rankin Scale (mRS) oder der Glasgow Outcome Scale (GOS) erfasst. Werden andere Skalen genutzt, so ist dies in den Evidenztabelle vermerkt, ebenso die Zuordnung dieser Skalen zu einer der drei Kategorien Funktion, Aktivität und Partizipation. Da fast alle gebräuchlichen Skalen Elemente (Items) aus mehreren dieser drei Kategorien unter-

suchen, ist die Einteilung fast nie uneindeutig, sondern muss sich am Schwerpunkt der Skalen orientieren. Wurden spezielle Skalen für die Arm- oder Beinfunktion untersucht, so wurde dies nicht nur in der Evidenztabelle, sondern auch in den Synopsen getrennt vermerkt.

*Zerebrale Bildgebungsvariablen* sind Läsionsgröße (4.1; 5.1), Läsionslokalisation (4.1 + 2; 5.2) und Ausmaß der Vorschädigung (4.2 + 5.3) jeweils im CT oder MRT. Als Zeitpunkt der Untersuchung kommen sowohl das Akutstadium (1. Woche), das Subakutstadium (2. Woche bis 6 Monate) als auch das chronische Stadium (> 6 Monate) in Frage (Definitionen siehe Einleitung). Im Akutstadium können sich die Ergebnisse von CT- und MRT-Untersuchungen deutlich unterscheiden: Da im konventionellen CCT, das initial zum Blutungsausschluss angefertigt wird, ischämische Läsionen initial häufig nicht erkennbar sind, können aus Standard CT-Untersuchungen, die innerhalb der ersten 12–24 Stunden nach Symptombeginn angefertigt wurden, oftmals keine zuverlässigen Aussagen über Läsionslokalisation und -größe gewonnen werden. Diese Angaben können zuverlässiger ab dem 2. oder 3. Tag nach Infarktbeginn bewertet werden. MRT-Untersuchungen hingegen ermöglichen insbesondere mit Hilfe von Diffusionswichtungen (DWI) und ggf. Perfusionswichtungen (PWI) bereits wenige Stunden nach dem Ereignis in der Regel eine zuverlässige Vorhersage über die voraussichtliche Läsionsgröße. Somit können beim MRT schon die initialen Daten nach Schlaganfall zur prognostischen Vorhersage genutzt werden. Für den prognostischen Wert spielt aber auch hier der Zeitraum zwischen Symptombeginn und der Durchführung des MRT-Scans eine wesentliche Rolle (siehe 5.1).

Im *Subakutstadium* und im *chronischen Stadium* können beide, CT und MRT, zur Bestimmung der Läsionsgröße, der Läsionslokalisation und des Ausmaßes der Vorschädigung herangezogen werden. Allerdings muss beim CT die Phase der ödematösen Veränderungen 2 bis 4 Wochen nach Symptombeginn besonders bei älteren Studien beachtet werden, zudem sind kleinere Läsionen sowie infratentorielle Läsionen vor allem im Bereich des Hirnstamms im CT häufig schlechter zu erkennen als im MRT.

## 3 DER BEITRAG DER ZEREBRALEN BILDGEBUNG ZUR DIAGNOSESICHERHEIT

### 3.1 Sicherheit der Diagnose

Grundlage für eine konsequente sekundärprophylaktische Behandlung und entscheidend für eine Abschätzung des weiteren klinischen Verlaufs während einer Rehabilitationsbehandlung ist die Sicherheit der Diagnose. Dabei ist zunächst die Unterscheidung von intrazerebraler Blutung und ischämischem Infarkt von großer Bedeutung. Im Akutstadium eines Schlaganfalls ist diese Unterscheidung insbesondere vor einer möglichen Lysebehandlung in jedem einzelnen Individuum mit großer Sicherheit zu treffen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die klinische Symptomatik alleine eine zuverlässige Unterscheidung nicht bei allen Patienten zulässt, z. B. Schaafsma, 1968; Mohr et al., 1978; Bogouslavsky et al., 1988; Allen et al., 1983; Pongvarin et al.,

Evidenzgrad	Autor/Jahr	Charakteristika	Patienten	Ergebnis
Validierende Kohortenstudie (Ib)	Aller et al., 1983	Patienten mit frischem Schlaganfall < 76 J, Guys' Hospital London)	N = 174	90 % Vorhersagekraft der klinischen Untersuchung für die Diag. Ischämie vs. Blutung
Exploratorische Kohortenstudie (IIb)	Besson et al., 1995	Patienten mit frischem Schlaganfall auf einer Stroke-Unit	N = 368	Für 33 % sichere (100 %) Vorhersage für Ischämie, für die anderen unsicher

**Synopse 3.1.:** Korrelation zwischen klinischem Befund und Schlaganfall-Subtyp (Ischämie/Blutung)

1991, Besson et al., 1995. Als Beispiele seien zwei Kohortenstudien guter Qualität genannt, die diese Aussage übereinstimmend bestätigen (siehe Synopse 3.1).

Da es sich hier primär um eine akutmedizinische Fragestellung und deren Relevanz für die Rehabilitation handelt, wurde für diese Fragestellung (Sicherheit der Diagnose) keine systematische Literatursuche vorgenommen. Es wird auf entsprechende akutmedizinische Leitlinien der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) und der ESO (European Stroke Organization) verwiesen. Beide empfehlen, während des Akutstadiums eines Schlaganfalls eine zerebrale Bildgebung durchzuführen. Diese erste zerebrale Bildgebung erlaubt im Frühstadium eines zerebralen Schlaganfalls jedoch nicht immer einen direkten Nachweis einer ischämischen Läsion, insbesondere nicht im CT (von Kummer et al., Radiology 2001).

In Übereinstimmung mit den Leitlinien der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) stellen wir somit fest:

### ■ Evidenz 3.1

Klinische Kriterien alleine erlauben keine sichere Zuordnung zu einem ischämischen oder hämorrhagischen Subtyp des Schlaganfalls. Ein Blutungsausschluss ist jedoch mit CT-Scans und mit etwas größerer Unsicherheit auch mit MRT-Scans innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Symptomatik möglich. CT-Scans in diesem Frühstadium erlauben jedoch häufig noch keinen positiven Nachweis einer ischämischen Durchblutungsstörung, in seltenen Fällen trifft dieses auch für MRT-Scans zu.

## 3.2 Bedeutung der Diagnosesicherheit für den rehabilitativen Alltag

Während einer Rehabilitationsbehandlung wird manchmal die Sekundärprophylaxe modifiziert, z. B. nach Besserung der Gangsicherheit eine orale antikoagulative Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten, z. B. mit Marcumar, begonnen. Daher sollte eine zerebrale Bildgebung neben der Verifizierung der Diagnose auch dem Ausschluss größerer sekundärer Einblutungen in ischämische Areale dienen und ggf. auch im Verlauf durchgeführt werden.

Klinische Relevanz und die Übereinstimmung der Ergebnisse mit anderen Leitlinien (z. B. ESO, 2008) führt zu einer Empfehlung der Empfehlungsstärke B.

### ■ Empfehlung 3.2

Es sollte vor der Einleitung einer Sekundärprophylaxe und somit in der Regel vor Beginn der Rehabilitationsmaßnahme eine zerebrale Bildgebung vorliegen, die von Umfang und Qualität her geeignet ist, andere Hirnerkrankungen (z. B. Blutungen, zerebral entzündliche Prozesse, Hirntumoren) möglichst sicher auszuschließen (**Empfehlungsgrad B**). Sinnvoll ist zudem, die zerebrale Ischämie auch positiv zu verifizieren. Bezüglich des frühestmöglichen Beginns einer oralen Antikoagulation liegen bisher keine Daten mit hohem Evidenzgrad vor.

## 4 ERSTELLUNG EINES FUNKTIONS- UND FÄHIGKEITSPROFILS

Die Erstellung eines Funktions- und Fähigkeitsprofils zu Beginn der Rehabilitation stützt sich vor allem auf eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung. Prinzipiell kann die zerebrale Bildgebung zusätzlich Aussagen über Größe und Lokalisation einer akuten ischämischen Durchblutungsstörung geben und Informationen über das Ausmaß einer eventuell bestehenden zerebralen Vorschädigung beisteuern.

Die Frage ist, ob die zerebrale Bildgebung einen Beitrag zur Erstellung eines solchen initialen Funktions- und Fähigkeitsprofils leisten kann, der die folgende Rehabilitationsbehandlung beeinflusst.

Um diese Frage näher zu untersuchen, wurde folgende Suchstrategie in »Medline« (Pubmed) angewendet:

((Cerebrovascular accident} OR {stroke} OR {cerebrovascular disorders}))

– AND ((magnetic resonance imaging} OR {diffusion weighted imaging} OR {perfusion weighted imaging} OR {infarct volume} OR {lesion volume} OR {lesion size} OR {lesion site} OR {lesion pattern}))

– AND ((activities} OR {activities of daily living} OR {quality of life} OR {sensorimotor} OR {independence} OR {motor} OR {sensory} OR {dexterity} OR {hand movements} OR {arm movements} OR {leg movements} OR {gait} OR {neurological signs}))

– AND {randomized controlled trial}

– AND {human}

Die systematische Literatursuche erbrachte 102 Treffer. Dabei fand sich keine Studie höherer Evidenz (Evidenzniveau I oder II nach der Oxford-Klassifikation für individuelle Studien), die direkt der Frage nachging, ob die Ergebnisse der zerebralen

Evidenzgrad	Autor/Jahr	Charakteristika	Patienten	Ergebnis
Nicht konsekutive Kohortenstudie IIIb	Kitamura, 1995	Selektierte Patienten, subakutes Stadium, Statistik: klinischer Status (Brunnstrom Stadien) und Ausmaß der Waller'schen Degeneration des CST (T2-Bilder des Mittelhirns); T-Test und MW-Test Vergleiche	N = 22	Signifikante Korrelation zwischen klinischem Status nach 5–16 Monaten und Ausmaß der Waller'schen Degeneration
Kohortenstudie IIb	Song, 2007	Konsekutive Patienten mit isolierten Monoparesen, hospitalbasierte Studie	N = 28	Signifikante Korrelation zwischen Art des klinischen Defizits und Lokalisation der Schädigung

**Synopse 4.1:** Korrelation zwischen Lokalisation und Ausmaß der Schädigung und der Funktion für den kortikospinalen Trakt (CST)

Bildgebung ein Funktions- und Fähigkeitsprofil zu Beginn einer Rehabilitationsbehandlung so ergänzen, dass der Rehabilitationsverlauf direkt beeinflusst wird. Von daher wurde in dem folgenden Teil klinische Erfahrung zusammengefasst und exemplarisch mit Literaturstellen erläutert. Eine systematische Gegenüberstellung zwischen Funktion und Struktur wurde nicht vorgenommen. Sie ginge von Umfang und inhaltlicher Zielsetzung her über den Rahmen dieser Leitlinie hinaus.

#### 4.1 Lokalisation und Größe isolierter Infarkte

Nach klinischer Erfahrung korrelieren die Lokalisation und die Größe eines neuen Infarktes mit Ausmaß und Art einer Funktionsstörung. Dies gilt vor allem dann, wenn zum Zeitpunkt der ischämischen Durchblutungsstörung noch keine wesentlichen Vorschädigungen des ZNS vorliegen. Alltägliche neurologische Arbeit lehrt aber auch, dass diese Korrelation im Einzelfall häufig nicht sehr hoch ist, insbesondere wenn die Läsion nicht die primären sensorischen oder motorischen Areale oder Bahnen betrifft.

Exemplarisch seien zwei Arbeiten für den kortikospinalen Trakt genannt, für den eine besonders enge funktionell-anatomische Korrelation angenommen wird (siehe Synopse 4.1). Diese Korrelation dient gleichzeitig als Basis für prognostische Aussagen (5.2.1).

Die Ergebnisse der beiden Arbeiten zeigen entsprechend dem physiologischen Wissen eine Korrelation zwischen Lokalisation und Ausmaß der Waller'schen Degeneration des kortikospinalen Trakts und dem klinischen Defizit. Wie zu erwarten, weist dabei auch die funktionelle Anatomie des kortikospinalen Traktes eine physiologische Variabilität auf.

Die Lokalisation einer Hirnschädigung kann somit nach den Kenntnissen der funktionellen Neuroanatomie Hinweise auf eine mögliche Funktionsstörung bei einem Patienten nach Schlaganfall geben. Besonders bei Patienten, bei denen die Anamnese (reduziertes Bewusstsein, Aphasie) oder Untersuchungsfähigkeit (Ausmaß sensorischer oder neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit reduziertem Bewusstsein) eingeschränkt ist, können diese Hinweise auch klinisch wertvoll sein. Diese Feststellung ist allerdings nicht durch systematische Studien belegt, sondern baut auf klinischer Erfahrung auf. Sie hat daher nur einen niedrigen Evidenzgrad (Expertenmeinung).

#### 4.2 Ausmaß subkortikaler und periventrikulärer (Marklager-)veränderungen

Besondere Aufmerksamkeit kommt in den letzten Jahren den unspezifischen (Marklager-)veränderungen zu, die vor allem

periventrikulär und subkortikal auftreten. Ihre Ätiologie ist letztendlich nicht sicher geklärt, vermutlich spielen mikrovaskuläre Störungen eine Rolle.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein von Marklagerläsionen mit dem Alter zunimmt (siehe Synopse 4.2). Dabei treten Gangstörungen sowie leichte kognitive Einschränkungen meist sehr langsam auf, so dass sie häufig weder von den Patienten noch von den Angehörigen oder Freunden und Arbeitskollegen als Zeichen einer Erkrankung angesehen werden. Die betroffenen älteren Menschen gelten somit sowohl im Alltag als auch für die meisten Studien als gesund.

Das klinische Bild dieser generalisierten Marklagerveränderungen unterscheidet sich von dem neuer isolierter Infarkte. Dies wurde in einer rezenten Studie bei einer größeren Patientenpopulation mit möglicher vaskulärer dementieller Entwicklung (n=706) gezeigt: zerebrale Infarkte, die größer sind als Lakunen (>2 cm) korrelierten besonders häufig mit dem Auftreten von Hemiparesen, hemisensorischen Defiziten, hemiparetischen Gangstörungen und Reflex-Asymmetrien sowie Aphasie und Hemianopsien, während Schädigungen der weißen Substanz (white matter hyperintensities) vor allem mit dem Auftreten von Dysarthrie, Dysphagie, einer parkinsonoiden Gangstörung sowie Rigidity assoziiert waren (Staekenborg et al., 2008).

Indirekt lässt sich aus den bisherigen Ausführungen folgern, dass bei einem neuen Schlaganfall, der auch in der zerebralen Bildgebung sichtbar ist, zusätzlich nachweisbare Hyperintensitäten des Marklagers im zerebralen CT oder MRT nahelegen, dass nicht alle klinisch festgestellten Defizite auf den neuen Schlaganfall zurückzuführen sind, sondern teilweise schon vorher (subklinisch) bestanden haben können. Aufgrund der indirekten Ableitung hat diese Aussage aus methodischen Gründen nur einen niedrigen Evidenzgrad. Studien, die diese Fragestellung auf höherem Evidenzniveau direkt untersucht haben, sind nicht vorhanden.

#### ■ Evidenz 4.1+4.2

Die Erstellung eines Funktions- und Fähigkeitsprofils zu Beginn der Rehabilitation stützt sich vor allem auf eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung.

Die zerebrale Bildgebung kann nur in begrenztem Umfang einen Beitrag zur Erstellung dieses Profils leisten, insbesondere dann, wenn Anamnese und Untersuchung aufgrund des klinischen Zustands des Patienten eingeschränkt sind (Expertenmeinung, niedriges Evidenzniveau). Zusätzliche zerebrale Vorschädigungen können allerdings darauf hinweisen, dass einige der festgestellten klinischen Defizite nicht allein auf

Evidenzgrad	Autor/Jahr	Charakteristika	Patienten	Ergebnis
IIb	Berger et al., 2005 (KORA-Augsburg)	Kohortenstudie älterer Menschen; u. a. ADL-Funktionen, Stand und Gang untersucht	N = 268	ADL und Standfunktionen bei Menschen mit subkortikalen WMLs deutlich beeinträchtigt
IIb	Verdelho et al., 2007 (LADIS Study)	Kohortenstudie älterer Menschen mit altersbedingten Marklagerschädigungen	N = 638	Marklagerschädigungen korrelieren mit Störungen der exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

**Synopse 4.2:** Korrelation zwischen klinischen Daten und dem Ausmaß der Schädigung des Marklagers

das letzte klinische Ereignis zurückzuführen sind (abgeleitete Aussage, daher niedriges Evidenzniveau).

Das Ausmaß der Vorschädigung kann somit nicht nur das gegenwärtige Funktions- und Fähigkeitsprofil beeinflussen, sondern auch das Erholungspotential nach Schlaganfall einschränken (siehe 5.3).

### 4.3 Empfehlung für den rehabilitativen Alltag

Alleine zur Erstellung eines Funktions- und Fähigkeitsprofils ist eine zerebrale Bildgebung bei wachen, orientierten und nicht sprachgestörten Patienten in der Regel nicht notwendig. Für Patienten, bei denen sich Diskrepanzen zwischen der klinischen Symptomatik und der mitgeteilten Diagnose bzw. zwischen aktuellem klinischen Status und dem Ergebnis der initialen zerebralen Bildgebung ergeben, kann die Notwendigkeit für eine erneute Bildgebung bestehen. Zusammenfassend erfolgt bei niedrigem Evidenzniveau aufgrund der möglichen klinischen Relevanz eine Empfehlung der Stärke B.

#### ■ Empfehlung 4.3

Kann die klinische Symptomatik nicht allein durch den aktuellen Schlaganfall erklärt werden, so sollte – ggf. nach Ausschluss nicht-neurologischer oder spinaler oder peripherer neurologischer Ursachen – eine zerebrale Bildgebung hinzugezogen werden (**Empfehlungsgrad B**).

Im klinischen Alltag kann somit eine zerebrale Bildgebung im Rehabilitationsverlauf insbesondere bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder mit Veränderungen des Bewusstseins zur Ergänzung eines Funktions- und Fähigkeitsprofils hilfreich sein.

## 5 LÄSIONSORT UND -GRÖSSE SOWIE AUSMASS DER ZEREBRALEN VORSCHÄDIGUNG ALS PROGNOSTISCHE FAKTOREN UND ALS BASIS FÜR THERAPIE-ENTSCHEIDUNGEN

*Prognostischer Wert von CCT- und MRT-Parametern für das Ausmaß der funktionellen Erholung – Einleitung*

Der prognostische Wert klinischer und demographischer Variablen für die funktionelle Erholung nach Schlaganfall ist bekannt. Insbesondere der initiale neurologische Status, das Alter, die funktionelle Fähigkeiten vor dem Schlaganfall sowie das Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren, z. B. Bluthochdruck und Diabetes mellitus, haben einen prognostischen Wert für das Ausmaß der Funktionserholung. Aber auch CCT- und MRT-

Parameter haben eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des funktionellen Status nach einem Schlaganfall. Die Evidenz für diese Aussage wird im Folgenden untersucht.

Als Zielvariablen dienen dabei Scores, die – entsprechend der ICF Klassifikation – die Funktion, das Aktivitätsniveau oder das Ausmaß der Partizipation beschreiben (siehe 2.2). In der vorliegenden Auswertung wurden nur Arbeiten berücksichtigt, deren Hauptendpunkt drei Monate oder länger nach dem initialen Schlaganfallereignis lag. Zeitlich früher gelegene Endzeitpunkte geben keine ausreichende Auskunft über die weitere funktionelle Entwicklung des Patienten. Selbst zu diesem Zeitpunkt können sich Funktionen und Aktivitäten noch weiter verbessern und kann das Ausmaß der Partizipation häufig noch nicht zuverlässig beurteilt werden.

Dabei wurde die folgende Suchstrategie genutzt:

- ```
{Cerebrovascular accident} OR {stroke} OR {cerebrovascular disorders})
- AND ({magnetic resonance imaging} OR {diffusion weighted imaging} OR {perfusion weighted imaging} OR {infarct volume} OR {lesion volume} OR {lesion size} OR {lesion site} OR {lesion pattern})
- AND ({prognos*} OR {predict*} OR {incidence} OR {mortality} OR {course} OR {follow-up})
- AND ({activities} OR {activities of daily living} OR {quality of life} OR {sensorimotor} OR {independence} OR {motor} OR {sensory} OR {dexterity} OR {hand movements} OR {arm movements} OR {leg movements} OR {gait} OR {neurological signs})
- AND {cohort-study}
- AND {human}
```

Da es sich um eine prognostische Fragestellung handelt, sind Kohortenstudien und nicht-randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) die Studien mit dem höchsten Evidenzgrad (siehe 2.1 und gemeinsame methodische Einleitung). Insgesamt fanden sich 725 Studien. Aufgrund des Suchschemas handelte es sich dabei ca. zur Hälfte um Studien nach Herzinfarkt und zur Hälfte nach Schlaganfall. Der Versuch, kardiale Fragestellungen von vorneherein auszuschließen, führte parallel zu einer deutlichen Reduktion der Treffer auch im Schlaganfallbereich, so dass letztendlich die kardialen Studien per Hand aussortiert wurden.

Das Ergebnis umfasste sowohl Studien, die den prognostischen Wert für die Läsionsgröße als auch den für die Lokalisation untersuchten. Hinsichtlich der Lokalisation untersuchten die Studien vor allem den prognostischen Wert von Schädigungen des kortikospinalen Trakts, des Thalamus und der Insula sowie von konfluierenden Läsionen des Marklagers.

Dementsprechend stehen auch Studien für den prognostischen Wert der Läsionsgröße insgesamt (5.1), sowie für den von Schädigungen der genannten neuroanatomischen Strukturen (5.2) und des weißen Marklagers (5.3) im Vordergrund der folgenden Ausführungen. Während sich die Läsionsgröße (5.1) und Läsionslokalisierung (5.2) vor allem auf aktuelle Schädigungen bezieht, handelt es sich bei Schädigung des weißen Marklagers fast immer um chronische Läsionen. Selbst bei eindeutiger klinischer Verschlechterung ist eine frische Läsion bei vorbestehenden Marklagerschädigungen bildmorphologisch häufig nicht identifizierbar.

Von den insgesamt 725 Studien waren 67 für das Thema relevant. 19 Studien guter Qualität adressierten direkt die oben genannten Fragestellungen. Die Ergebnisse wurden durch eine Handsuche ergänzt, so dass insgesamt 35 Studien in die weitere Auswertung eingeschlossen wurden.

## 5.1 Läsionsgröße

Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen (initialer) Läsionsgröße und funktionellen Scores mindestens drei Monate nach dem Schlaganfallereignis untersucht. Dabei wurde sowohl der prognostische Wert der Läsionsgröße allein (5.1.1) als auch der prognostische Wert im Vergleich mit anderen klinischen und demographischen Daten (5.1.2) ermittelt.

### 5.1.1 Hat die Läsionsgröße einen prognostischen Wert für die funktionelle Erholung?

Für diese Fragestellung fanden sich sechs Studien, die sie direkt adressierten. Die folgende Synopse gibt eine Übersicht über die Einzelarbeiten. Die ersten fünf Studien untersuchen Patienten mit supratentoriellen Läsionen, die sechste mit infratentoriellen Läsionen. Weitere Einzelheiten sind der Evidenztabelle 5.1.1 im Anhang zu entnehmen.

### Bewertung der Einzelstudien:

Bei den sechs Studien handelt es sich um vier prospektive Kohortenstudien, eine retrospektive Kohortenstudie und eine Fallserie. Prospektive Kohortenstudien haben nach der Oxford-Klassifikation für prognostische Fragestellungen die höchste Evidenzstufe (Ib), eine Abwertung auf Grund der Todesfälle zwischen Studienbeginn und dem Nachuntersuchungstermin wurde nicht durchgeführt (siehe Einleitung). Studien mit einer Beobachtungsdauer von mehr als 3–6 Monaten nach akutem Schlaganfall müssten ansonsten fast »automatisch« heruntergestuft werden, da auf Grund der Todesfälle die meisten dann eine Nachbeobachtungsrate von unter 80% hätten. Die Kohortenstudie von Engelter et al. 2004 wurde wegen geringer Fallzahl von Ib auf IIb heruntergestuft. Die Fallserie erreicht definitionsgemäß die Evidenzstufe IV. Weitere Einzelheiten finden sich in den Bewertungsbögen und in den Evidenztabellen.

### Methodische und inhaltliche Qualität der Evidenz für die Fragestellung

Alle sechs Studien haben die funktionelle Qualität der Patienten mindestens drei Monate nach dem Schlaganfall als Studienendpunkt. Somit handelt es sich jeweils um eine direkte Evidenz. Inhaltlich zeigen die fünf oben genannten Studien, dass die Größe einer supratentoriellen ischämischen Läsion einen prognostischen Wert für die funktionelle Verbesserung im subakuten und chronischen Stadium nach Schlaganfall hat. Dieser prognostische Wert gilt sowohl für MRT-Läsionsvolumina innerhalb der ersten Stunden und Tage nach dem Akutereignis, als auch für Läsionsvolumina, die innerhalb der zweiten Woche erhoben wurden. Dabei ist der prognostische Wert für die Funktionsskalen, für ADL-Scores und für das Ausmaß der Selbstständigkeit (modifizierte Rankin Skala) durch jeweils mindestens zwei Ib-Studien belegt, allerdings umfasst jeweils mindestens eine von beiden nur Patienten nach MCA-Infarkten. Für infratentorielle Strukturen ist dieser Zusammenhang

| Evidenzgrad | Autor/Jahr                  | Charakteristika                                                                                            | Patienten | Ergebnis                                                                                                    |
|-------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ib          | Van Everdingen et al., 1998 | Kohortenstudie; hemisphärische Läsionen; DWI-Läsionsvolumina (innerhalb von 60 h)                          | N = 42    | Spearman Rank Korr. Fkt.: NIHSS ***, Akt.: BI **, Part.: mRS: ***, (MW: 17w)                                |
| IV          | Jacobs et al., 2001         | Fallserie; supratentoriell; ISODAT und DWI Volumina (innerhalb von 12h)                                    | N = 10    | Korr. zur Fkt.: ISODAT u. NIHSS**;<br>DWI u. NIHSS** (3m)                                                   |
| Ib          | Engelter et al., 2003       | Kohortenstudie, MCA-Infarkte; ADC-Volumina (innerhalb von 72h), dichotomisierte klin. Skalen: gut/schlecht | N = 45    | Spearman Rank Korr. mit Akt.: BI***, Part.: mRS***; GOS*** (6 m)                                            |
| Ib          | Schiemanck et al., 2005     | Kohortenstudie, MCA-Infarkte; DWI-Läsionsvolumen innerhalb der 2. Woche (MW = 11d)                         | N = 75    | Spearman Rank Korr. Fkt.: MI**, FMA**, MMSE n.s., Akt.: BI **, Part.: mRS**, FAI**, QoL: SIP68*, LSQ** (1y) |
| IIb         | Sanak et al., 2006          | Kohortenstudie, DWI-Läsionsvolumen bei MCA-Patienten (< 3 h)                                               | N = 25    | Mittlere Korrelation mit mRS (3m)                                                                           |
| IIb         | Engelter et al., 2004       | Kohortenstudie; infratentoriellen Infarkte; DWI-Läsionsvolumen (innerhalb von 48 h)                        | N = 22    | Spearman Rank Korr. Fkt.: BI n.s.; Akt.: mRS n.s (6m)                                                       |

**Synopse 5.1.1.:** Prognostischer Wert der Läsionsgröße für die funktionelle Erholung.

Die Charakteristika geben Studiendesign, Studienpopulation und Stichworte zur Art der bildgebenden Untersuchung (Untersuchungszeitraum in Klammern) sowie ggf. zur statistischen Auswertung an. Das Studienergebnis gibt in Stichworten die positive oder negative Korrelation von Bildgebungsdaten mit Funktionen (Fkt.), Aktivitäten (Akt.) oder Partizipation (Part.) zum Nachuntersuchungszeitpunkt (Zeitraum in Klammern) an. Der Evidenzgrad der Einzelstudien wurde nach der Oxford-Klassifikation für prognostische Studien bestimmt.

nicht nachgewiesen (Engelter et al., 2004). Allerdings kann auf der relativ geringen Zahl der untersuchten Patienten der Zusammenhang auch nicht sicher abgelehnt werden.

Die Aussagen der Studien sind für supratentorielle Läsionen somit inhaltlich kongruent und es findet sich eine hohe methodische und inhaltliche Gesamtevidenz für die folgende Aussage:

#### ■ Evidenz 5.1.1

Die Läsionsgröße innerhalb der ersten zwei Wochen nach supratentoriellem Schlaganfall hat für die betroffenen Patienten einen prognostischen Wert hinsichtlich der Verbesserung ihrer Funktionen, ihrer Aktivitäten und des Ausmaßes ihrer Selbstständigkeit drei bis zwölf Monate später (hoher Evidenzgrad). Besonders gut ist dies für Patienten nach einem Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media belegt.

Die klinische Empfehlung, die aus dieser Zusammenschau folgt, wird am Ende des nächsten Abschnittes 5.1.2 gemeinsam für beide Abschnitte gegeben.

#### 5.1.2 Hat die Läsionsgröße einen prognostischen Wert für die funktionelle Erholung, der über den einfacher demographischer Daten und einer klinischen Untersuchung hinausgeht?

Von besonderem klinischen Interesse ist, ob dieser positive prädiktive Wert größer ist als der einer guten klinischen Untersuchung, ggf. kombiniert mit Angaben über das Alter, den funktionellen Status vor dem Schlaganfall und zerebrovaskuläre Risikofaktoren. Aus methodischen Gründen wird in den Studien das Ergebnis der klinisch-neurologischen Untersuchung meist durch das Ergebnis einer Schlaganfall-Skala (z. B. NIHSS oder SSS) ersetzt, die zumindest einige der Ergebnisse systematisch erfasst.

#### Bewertung der Einzelstudien

Die Studien sind überwiegend Kohortenstudien, diese haben für die prognostische Fragestellung einen hohen bis mittleren Evidenzgrad (siehe Synopse 5.1.2). In den Studien von Johnston et al. wurden teilweise retrospektiv Datensätze von Patienten untersucht, die in Medikamentenstudien aufgenommen worden waren. Auch wenn das Ergebnis dieser Studien negativ war, so kann ein Einfluss dieser Medikamente auf die Prognose doch nicht sicher ausgeschlossen werden. Auf Grund der retrospektiven Patientenauswahl wurden die Studien mit Oxford-Level IIb bewertet, die Studie von Johnston et al. (2000) wurde aufgrund zusätzlicher methodischer Mängel auf Evidenzgrad IV abgewertet, unter anderem wurden hier klinische Daten zum Aufnahmezeitpunkt mit Bildgebungsdaten 7–10 Tage nach Schlaganfall verglichen. Die Studien von Johnston et al., 2000 und 2002 beschreiben prinzipiell dieselben Patienten. Allerdings wurden in der zweiten Studie strengere Selektionskriterien angelegt und klinische Daten zum Zeitpunkt der CCT-Untersuchung (7–10d nach Schlaganfall) genutzt. Die Studie von Johnston et al. (2007) (neues Patientenkollektiv) enthält zusätzlich eine Validationsstudie für das entwickelte Prognose-Modell. Weitere Einzelheiten zur Bewertung der Einzelstudien finden sich in den Bewertungsbögen und in der Evidenztafel 5.2.1.

#### Methodische und inhaltliche Qualität der Evidenz für die Fragestellung

Acht Kohortenstudien weisen mittlere und hohe methodische direkte Evidenz auf. Die abgewertete Studie von Johnston et al. (2000) wird in die folgende inhaltliche Bewertung zunächst nicht mit aufgenommen, zumal sie – wenn auch klinisch zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt – auf dasselbe Patientenkollektiv wie Johnston et al. (2002) zurückgreift.

Inhaltlich haben 6 der 8 Arbeiten zunächst den unabhängigen prognostischen Wert der Bildgebungsdaten für funktionelle Scores untersucht. Bis auf Wardlaw et al. (2002) und Hand et al. (2006) haben alle diese Arbeiten einen positiven prognostischen Wert der Läsionsgröße bestätigt (siehe 5.1.1). In den letzteren beiden Arbeiten fand sich zwar ein positiver Trend für die prognostische Wertigkeit der DWI-Läsionsgröße, er wurde aber nicht signifikant. Bei beiden Arbeiten wurden Patienten mit supra- und infratentoriellen Läsionen eingeschlossen. In der Zusammenschau wird so trotzdem die Aussage von 5.1.1, die ja nur für Patienten mit supratentoriellen Läsionen gilt, mit hoher methodischer und inhaltlicher Evidenz bestätigt.

Ein zusätzlicher prognostischer Wert der Läsionsgröße über die klinische Untersuchung hinaus wurde von zwei von den acht Kohortenstudien mittlerer und hoher Evidenz gefunden (Baird et al., 2001; Johnston et al., 2007), in den anderen sechs Studien aber nicht bestätigt. In der Literatur werden sowohl die Möglichkeit einer unterschiedlichen Patientenauswahl (schwer oder leicht betroffene Patienten; supra- oder supra- und infratentoriell gelegene Läsionen) als auch einer unterschiedlichen Zielgröße (Funktion vs. Aktivitäten) diskutiert. Der Tendenz nach scheint die Läsionsgröße bei schwerer betroffenen Patienten eher einen zusätzlichen prognostischen Wert in Bezug auf die Verbesserung von Funktions- und Aktivitätsparametern zu haben als bei leicht betroffenen (siehe Hand et al., 2006) und bei Patienten mit supratentoriell gelegenen Läsionen eher als bei Patienten mit infratentoriellen Läsionen. Letzteres ist konsistent mit dem Ergebnis der einzigen Arbeit, in der gezielt Patienten mit infratentoriellen Läsionen untersucht wurden (Engelter et al., 2004, 5.1.1). Dort hatte schon die Läsionsgröße allein keinen prognostischen Wert für Funktionen und Aktivitäten. Da beide Vermutungen aus dem vorhandene Datenmaterial aber nicht sicher belegt werden können, kommt es formal zu folgender Aussage:

#### ■ Evidenz 5.1.2

Wird die Läsionsgröße innerhalb der ersten zwei Wochen nach supra- oder infratentoriellem Schlaganfall untersucht, so hat sie für die betroffenen Patienten keinen *sicheren* prognostischen Wert *zusätzlich* zu klinischen und demographischen Variablen hinsichtlich der Verbesserung ihrer Funktionen, ihrer Aktivitäten und des Ausmaßes ihrer Selbstständigkeit drei bis zwölf Monate später (hoher Evidenzgrad).

Ein möglicher zusätzlicher prognostischer Wert ist vermutlich für schwerer betroffene Patienten größer als für leicht betroffene und für Patienten mit supratentoriellen Läsionen größer als für Patienten mit infratentoriellen Läsionen (sehr niedriger Evidenzgrad).

In der klinischen Praxis wird die Läsionsgröße häufig als zusätzlicher prognostischer Faktor genutzt, um Entscheidungen über die weitere Versorgung des Patienten (zustandserhaltende Pflege vs. weiterer Aufenthalt in einer Rehabilitationsklinik) zu treffen.

| Evidenzgrad | Autor/Jahr              | Charakteristika                                                                                                                                                                                                              | Patienten                     | Ergebnis                                                                                                                                                                        |
|-------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV          | Johnston et al., 2000   | Kohortenstudie, retrospektive Auswahl der Patienten; akuter Schlaganfall; NIHSS (akut) + CCT-Läsionsvolumina einer Studienpopulation (7–10 d)                                                                                | N = 256                       | Regressionsanalyse für versch. Modelle: initialer NIHSS und Läsionsvolumina (7–10d) u. a. sind Prädiktoren für NIHSS/BI/GOS (3 m)                                               |
| IIb + Ib    | Baird et al., 2001      | Kohortenstudie, retrospektive Auswahl der Patienten; Patienten mit Infarkt im vorderen Stromgeb.; NIHSS und MR-DWI (innerhalb von 48 h); Prädiktionsmodell an 2. Patientengr. validiert                                      | N = 66<br>+ N = 69            | Regressionsanalyse: NIHSS, Läsionsvolumina und Zeit zwischen Ereignis und MR-Scan sind wichtigste unabhängige Prädiktoren für BI (1–3 m)                                        |
| IIb         | Binkofski et al., 2001  | Prospektive Kohortenstudie; hemiparetische Patienten; Klinische Scores (selbst entwickelt) und Protonen-gewichtete Spin-Echo Sequenz (1–3 d)                                                                                 | N = 52                        | Regressionsanalyse: Kein zusätzlicher prognostischer Wert der Bildgebung (v. a. für kleine Läsionen) für klin. Sc. (4w/6 m)                                                     |
| IIb         | Johnston et al., 2002   | Kohortenstudie, retrospektive Auswahl der Patienten; akuter Schlaganfall; NIHSS (7–10 d) + CCT Infarkt-Volumina einer Studienpopulation (7–10 d)                                                                             | N = 201                       | Regressionsanalyse: CCT-Volumina kein zusätzlicher prognostischer Wert für NIHSS, BI, GOS (3 m)                                                                                 |
| Ib          | Wardlaw et al., 2002    | Prospektive Kohortenstudie; Pat. mit Schlaganfall des vorderen + hinteren Stromgeb. CNS + DWI Volumina und ADC maps (innerhalb von 3 d)                                                                                      | N = 108                       | Regressionsanalyse: kein zusätzlicher prognostischer Wert von DWI-Vol./ADC zu NIHSS und Alter für mRS (6 m)                                                                     |
| Ib          | Hand et al., 2006       | Prospektive Kohortenstudie; Pat. mit Schlaganfall des vorderen + hinteren Stromgeb. DWI Läsionsvolumina und ADC Werte (innerhalb von 24 h)                                                                                   | N = 82                        | Regressionsanalyse: 1. kein zusätzlicher prog. Wert über Alter und NIHSS hinaus für mRS (3m)<br>2. zusätzlicher prog. Wert bei schwerbetroffenen Patienten möglich (Diskussion) |
| Ib          | Nuutinen et al., 2006   | Prospektive Kohortenstudie; Schlaganfall im vord. Stromgebiet; NIHSS, SSS, BI, mRS + DWI Läsionsvolumina + DWI/PWI mismatch (d=1 und d=8)                                                                                    | N = 48<br>(N=39 für Prognose) | Regressionsanalyse: kein unabhängiger progn. Wert im Vergleich zu klin. Sc. für mRS = 0–2 (3 m)                                                                                 |
| IIb         | Schiemanck et al., 2006 | Prospektive Kohortenstudie (kontinuierlicher Einschluss?); MCA-Infarkte ohne Lakunen; 1. Vorhersagemodell: BI + Alter, 2. Vorhersagemodell: BI + Alter + DWI-Parameter inkl. Läsionsvolumen (~5.6 d)                         | N = 75                        | Regressionsanalyse: Identifikation zweier Modelle mit und ohne DWI-Daten (s. vorn); progn. Wert für 2. Modell mit DWI-Daten für BI nicht sign. größer (1 Jahr)                  |
| IIb + Ib    | Johnston et al., 2007   | Kohortenstudien mit retrospektiver Patientenauswahl (Studienpopulation)+ prospekt. Validationsstudie; Schlaganfall v. a. im vorderen Stromgebiet; NIHSS, Alter, Behinderung vor dem Schlaganfall u. a. + DWI Läsionsvolumina | N = 277 +<br>N = 266          | Regressionsanalyse: DWI hat eine statist. signifikante, aber numerisch geringe zusätzliche prognostische Bedeutung für gutes/schlechtes Outcome (3 m)                           |

**Synopse 5.1.2.:** Prognostischer Wert der Läsionsgröße für die funktionelle Erholung verglichen mit weiteren demographischen und klinischen Daten. Die Charakteristika geben Studiendesign, Studienpopulation und Stichworte zur Art der bildgebenden Untersuchung (Untersuchungszeitraum in Klammern) sowie ggf. zur statistischen Auswertung an. Das Studienergebnis gibt in Stichworten das Ergebnis einer Regressionsanalyse bzw. entsprechender nicht-parametrischer Tests von demographischen Daten, klinischen Daten und Bildgebungsdaten hinsichtlich der Funktionen (Fkt.), Aktivitäten (Akt.) oder Partizipation (Part.) zum Nachuntersuchungszeitpunkt (Zeitraum in Klammern) an. Der Evidenzgrad der Einzelstudien wurde nach der Oxford-Klassifikation für prognostische Studien bestimmt.

Die oben genannte Evidenz unterstützt eine solche Praxis nicht. Allerdings erhält die zerebrale Bildgebung nicht nur Informationen über die Läsionsgröße, sondern auch über Lokalisation und Ausmaß der Vorschädigung. Pathophysiologische Überlegungen legen nahe, dass insbesondere die Kombination aus Läsionslokalisierung und -größe eher ein zusätzlicher prognostischer Faktor für die zukünftigen Fähigkeiten sein könnten (siehe 5.2 und 5.3). Die folgende Empfehlung gilt daher zunächst nur für die Läsionsgröße ohne Beachtung von Lokalisation und Ausmaß der Vorschädigung.

#### ■ Empfehlung 5.1

Die Läsionsgröße allein sollte bei Patienten mit supratentoriellen Läsionen nicht als zusätzlicher prognostischer Faktor zu individuellen demographischen und klinischen Daten für die Vorhersage der Funktionen, der Aktivitäten oder des Aus-

maßes der Selbstständigkeit drei bis zwölf Monate nach dem Ereignis genutzt werden (**Empfehlungsgrad B**).

Ob die Kombination von Läsionsgröße und -lokalisierung einen prognostischen Wert für die zukünftigen Fähigkeiten haben, wird im folgenden Abschnitt untersucht. Eine zusammenfassende Empfehlung erfolgt im Abschnitt 5.4.

## 5.2 Läsionslokalisierung

Die Funktionen korrelieren teilweise eng mit der Lokalisation. Daher wird nicht nur der Größe der Läsion sondern vor allem auch der Läsionslokalisierung ein prognostischer Wert für die Funktionserholung zugeschrieben. In Weiterführung der Erkenntnisse aus dem vorherigen Kapitel (5.1) sind vor allem drei Fragen von Interesse:

| Evidenzgrad                            | Autor/Jahr               | Charakteristika                                                                                             | Patienten | Ergebnis                                                                                                                |
|----------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kohortenstudie IIb                     | Shelton and Reding, 2001 | Patienten eines stationären Rehabilitationsprogramms                                                        | N = 41    | Kortikale Infarkte haben eine bessere Prognose als Infarkte der Corona radiata als Infarkte der hinteren Inneren Kapsel |
| Kohortenstudie mit inhaltl. Mängeln IV | Miyai et al., 1998       | Konsekutive Patienten eines stationären Rehabilitationsprogramms                                            | N = 77    | Keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Läsion und der Klinik, schlechte Methodik entwertet das Ergebnis              |
| Kohortenstudie IIb                     | Lai et al., 2007         | Konsekutive Patienten mit hoher Selektion, hospitalbasierte Studie                                          | N = 28    | Positive Korrelation zwischen Ausmaß der CST-Schädigung und klinischem Defizit                                          |
| IV Fallserie (kleines n)               | Konishi et al., 2005     | Konsekutive Patienten mit LSA-Infarkt und keine weiteren Läsionen auf dem MRT-Bild, hospitalbasierte Studie | N = 13    | Positive Korrelation zwischen CST-Läsion und Klinik                                                                     |
| IV Fallserie (kleines n)               | Ahn et al., 2006         | Konsekutive Patienten mit hoher Selektion                                                                   | N = 10    | Positive Korrelation zwischen CST-Läsion und Klinik                                                                     |

#### Synopse 5.2.1: Prognostischer Wert einer CST-Läsion für die funktionelle Erholung

- (1) Hat die Läsionslokalisierung für sich einen prognostischen Wert?
- (2) Lässt sich dieser prognostische Wert durch die Kombination von Lokalisation und Läsionsgröße steigern?
- (3) Ist dieser prognostische Wert größer als der klinischer Daten?

Als Ausgangsgrößen dienen somit klinische Daten sowie CCT- oder MRT-Daten über Lokalisation und Größe. Zielvariablen sind sinnvollerweise Skalen, die die der Läsion zugeordneten Funktionen abbilden. Im Folgenden wird der Zusammenhang anhand zwei der drei am häufigsten in diesem Zusammenhang untersuchten anatomischen Strukturen exemplarisch dargestellt: (1) dem kortikospinalen Trakt (CST) als einer gemeinsamen Endstrecke motorischer Efferenzen, sowie (2) der Insel als wichtiger Regulationsstelle für autonome Funktionen, ohne die gerade im Bereich der neurologischen Frührehabilitation ein sinnvolles sensomotorisches Training nicht möglich ist (siehe 4.1.2). Verbesserte prognostische Aussagen für Läsionen in diesem Bereich können die Erstellung von mittelfristigen Therapiekonzepten für einzelne Patienten wesentlich unterstützen.

#### 5.2.1 Kortikospinaler Trakt

Viele Studien untersuchen die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Läsion des CST und dem klinischen Defizit (siehe 4.1.2). Einige nutzen die Daten auch zur Abschätzung der Prognose vor allem bei Patienten mit Störungen der Handfunktion und Feinmotorik.

Sowohl die Kohortenstudien als auch die Fallserien zeigen, dass das Ausmaß der Schädigung des CST mit dem Ausmaß des klinischen Defizits positiv und mit dem Ausmaß der Erholung somit negativ korreliert. Dies gilt vor allem für feinmotorische bzw. isolierte Bewegungen im subakuten und chronischen Stadium. Die Studie von Miyai kann trotz einem prinzipiell guten Design aufgrund erheblicher methodischer Schwächen in der Bilddatenauswertung und -bewertung nicht mit einem hohen Evidenzgrad eingeschlossen werden (siehe auch Kommentar von Seitz und Binkofski, 1998). Somit ergibt sich methodisch und inhaltlich eine hohe Evidenz. Der Wert zusätzlich zur klinischen Untersuchung wurde bisher nicht untersucht.

Eine weitere Gruppe von Studien widmet sich vor allem der Entwicklung neuer Methoden (z.B. Erstellung einer CST-»Maske« Pineiro et al., 2000; bzw. statistischer CST-Fasebündel, Newton et al., 2006) und der Anwendung der DTI-Methode bei Schlaganfallpatienten (Kunimatsu et al., 2003; Thomalla et al., 2004; Lie et al., 2004; Moller et al., 2007; Liang et al., 2008).

Die Untersuchungen sind bisher an Fallserien von Patienten durchgeführt worden. Die Entwicklung von »Masken« für den CST (Pineiro et al., 2000) oder »Modellfaserbündeln« (Newton et al., 2006) erlaubt statistische Aussagen über die Wahrscheinlichkeit, dass eine Läsion innerhalb des CST liegt. DTI erlaubt zunehmend auch bei Patienten die Intaktheit des CST zu erfassen (Kunimatsu et al., 2003; Thomalla et al., 2004; Lie et al., 2004). Allerdings zeigt sich auch, dass DTI in frühen Phasen vermutlich auch die Dynamik der Entwicklung darzustellen vermag (Moller et al., 2007; Liang et al., 2008), so dass die prognostische Bedeutung einer einzelnen DTI Untersuchung bei Schlaganfallpatienten im frühen subakuten Stadium (z.B. in den ersten beiden Wochen) vermutlich gering sein dürfte. Aufgrund der meist relativ kleinen Zahl untersuchter Patienten (N=3–18) haben diese Studien methodisch bisher nur ein geringes Evidenzniveau. Ihre Hauptzielsetzung ist bisher auch das allgemeine Wirkprinzip darzustellen und nicht die Anwendbarkeit bei größeren Patientengruppen zu beweisen. Teilweise werden die Erkenntnisse jedoch schon genutzt, um klinische Hypothesen zu erstellen (Stinear et al., 2007).

#### ■ Evidenz 5.2.1

Die zerebrale Bildgebung erlaubt zunehmend die Visualisierung der Intaktheit des kortikospinalen Trakts (CST). Sichere prognostische Aussagen können bisher erst gewonnen werden, wenn sichere Degenerationszeichen vorliegen. Bei Patienten, bei denen die Schädigung des CST im Vordergrund steht, korreliert dann das Ausmaß der Schädigung negativ mit dem Ausmaß der klinischen Erholung feinmotorischer Fähigkeiten (mittlere Evidenz). Die Wertigkeit prognostischer Aussagen von Untersuchungen mit Hilfe der DTI-Methode ist bisher noch nicht hinreichend belegt, insbesondere im frühen Stadium nach Schlaganfall ist sie zur Zeit noch umstritten.

Mit den Motorisch Evozierten Potentialen (MEP) liegt zudem eine elektrophysiologische Technik vor, die in der Lage ist, die Intaktheit der direkten kortikospinalen Fasern gut zu erfassen, und prognostische Wertigkeit erwiesen ist (siehe Leitlinienteil von Prof. Liepert). Bei Fragen nach der Integrität der direkten kortikospinalen Fasern sollte daher diese Technik zunächst angewendet werden, auch wenn eine genauere intrazerebrale Lokalisation mit den MEP nicht möglich ist. Die Kombination beider Techniken ist zur Zeit Gegenstand der Forschung.

### 5.2.2 Insula

Läsionen der Insula könnten nach physiologischem Wissen zu einer Störung autonomer Funktionen führen. Vier größere Studien haben sich mit dem Auftreten dieser autonomen Störungen im akuten und subakuten/chronischen Stadium nach Schlaganfall mit Beteiligung der Insula beschäftigt. Alle vier Arbeiten weisen eine mittlere bis hohe methodische Evidenz auf. Dabei bezieht sich die Arbeit von Fink et al. (2005) auf die Zeit im Akutkrankenhaus, während die anderen drei Arbeiten prognostische Aussagen über die weitere Entwicklung in den nächsten drei bzw. zwölf Monaten erlauben. Zusammenfassend treten im Akutstadium und im Subakutstadium eines Schlaganfalls nach Schädigung der (rechten) Insula vermehrte autonome Dysregulationen auf, die sich vor

allem durch Blutdruckregulationsstörungen und vermehrte kardiale Arrhythmien auszeichnen. Zudem weisen Patienten mit Insula-Schädigungen innerhalb des ersten Jahres eine schlechtere Erholungstendenz (gemessen mit dem Barthel-Index) und eine erhöhte Mortalität auf. Allerdings ist bisher nicht sicher, ob letztere in einem direkten Zusammenhang zu den kardiovaskulären Dysregulationen steht.

#### ■ Evidenz 5.2.2

Patienten mit Infarkten vor allem im Bereich der rechten Insula haben vermehrte kardiovaskuläre Dysregulationen (mittlere Evidenz). Zudem haben Patienten mit Schädigungen der rechten oder linken Insula eine schlechtere Einjahres-Prognose als Patienten nach Schlaganfall ohne insuläre Beteiligung (hohe Evidenz).

### 5.3 Ausmaß der Vorschädigung

Das Ausmaß der Vorschädigung sollte hypothesengemäß auch die funktionelle Erholung nach Schlaganfall beeinträchtigen.

#### 5.3.1 Ausmaß der Vorschädigung und funktionelle Erholung

Methodisch liegen drei Kohortenstudien insgesamt guter Qualität vor. Inhaltlich führt erwartungsgemäß eine vermehrte Vorschädigung im Sinne von mehr (klinisch inapparenten) la-

| Evidenzgrad | Autor/Jahr               | Charakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Patienten                                                                  | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IIb         | Fink et al., 2005        | Ischämische MCA Infarkte unter Beteiligung der Insula, Akuthospital, kein weiteres Follow-Up<br>Statistik (u. a.):<br>1. Unterteilung in Patienten mit und ohne Insula Beteiligung;<br>Korrelationsanalyse, 1-Weg Varianzanalyse;<br>2. Multiple Regressionsanalyse klinische Variablen, Bildgebungsvariablen, kardiovaskuläre Parameter | N = 150,<br>N = 72 mit Insula-Beteiligung                                  | 1. Mehr Arrhythmien bei Patienten nach Insula-Infarkt (p = 0.06),<br>1. Keine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse oder akuter Todesfälle<br>2. Insula-Infarkt ist unabhängig mit erniedrigten diastolischen RR-Werten assoziiert (p = 0.02).                                                      |
| IIb         | Christensen et al., 2005 | Akuter Schlaganfall, Hospitalbasierte Studie, drei Monate Follow-up<br>Statistik:<br>1. Unterteilung: Patienten mit und ohne Insula-Beteiligung; Korrelationsanalyse (X <sup>2</sup> -Test)<br>2. Drei Monate Mortalität als Ergebnisvariable einer multiplen Regressionsanalyse                                                         | N = 179;<br>N = 162 ischämische Läsionen;<br>N = 43 mit Insula-Beteiligung | 1. Sinustachykardie häufiger nach insulären Läsionen (p = 0.001),<br>1. Arrhythmien häufiger nach rechten als nach linken Insula-Läsionen (p = 0.009)<br>2. Insula-Läsion ist ein Prädiktor für drei Monate Überlebensrate nach Korrektur für initialen klinischen Status, Infarktgröße und Alter |
| Ib          | Colivicchi et al., 2005  | Patienten mit erstem ischämischen Schlaganfall, hospitalbasierte Studie<br>Statistik:<br>1. Einteilung nach 1-Jahres Überleben, Gruppenunterschiede mit T-Test oder MW Test bewertet bzw. mit X <sup>2</sup> oder Fisher's Test<br>2. univariate und multiple Regressionsanalyse mit Studienendpunkt: 12-Monate Überlebenszeit           | N = 208<br>N = 60 mit Schädigung der re. Insula                            | 2. Schädigung der Insula ist ein unabhängiger Prädiktor (neben Alter und initialem NIHSS) sowie Einschränkung autonomer Funktionen (RR-V) und intermittierenden tachykarden Episoden für das 1-Jahr Überleben                                                                                     |
| Ib          | Sander et al., 2001      | Patienten nach erstem Schlaganfall, hospitalbasierte Studie<br>Statistik:<br>1. Einteilung nach Norepinephrin-Niveau, Korrelation mit kardiovaskulären Auffälligkeiten,<br>2. Regressionsanalyse mit Barthel Index $\leq$ , $\geq$ 85 nach 1 Jahr als Zielvariable                                                                       | N = 112                                                                    | 1. Hohes Norepinephrinniveau korreliert mit nächtlichem Blutdruckanstieg, verlängerter QT-Zeit sowie Einschluss der Insula im Infarkt-Areal.<br>2. Regressionsanalyse für BI < 85 nach 1 Jahr: Insula und nächtliche Blutdruckerhöhung unabhängige Prädiktoren                                    |

**Synopse 5.2.2:** Studien bei Schlaganfallpatienten mit Schädigung der Insula

| Evidenzgrad | Autor/Jahr           | Charakteristika                                                       | Patienten | Ergebnis                                                                       |
|-------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| IIb         | Arautz et al., 2003  | Hospitalbasierte Kohortenstudie, Patienten mit lakunären Infarkten    | N = 175   | Mehr Lakunen, schlechtere Prognose                                             |
| IIb         | Clavier et al., 1994 | Hospitalbasierte Kohortenstudie, Patienten mit lakunären Infarkten    | N = 178   | Tendenz: mehr Lakunen, schlechtere Prognose                                    |
| IIb         | Grips et al., 2005   | Hospitalbasierte Kohortenstudie, Patienten mit zerebellären Infarkten | N = 34    | Ausgedehntere subkortikale Marklagerschädigung führt zur schlechteren Prognose |

#### Synopse 5.3.1: Prognose bei Patienten mit Vorschädigungen

lakunären Infarkten bei Patienten mit neuen lakunären Infarkten und/oder vorbestehenden Marklagerschädigungen zu einer schlechteren klinischen Erholung. Das gleiche gilt für die Prognose nach zerebellären Läsionen hinsichtlich des Ausmaßes von subkortikalen Marklagerveränderungen im frühen subakuten Stadium. Diese Aussagen haben eine hohe methodische und inhaltliche Evidenz.

Auch wenn streng genommen die Hypothese nur für die beiden Patientengruppen bewiesen wurde, so ist doch sehr wahrscheinlich, dass das Prinzip auch für andere Patientengruppen nach Schlaganfall gilt, zumal selbst bei anscheinend gesunden Probanden »stille Infarkte« und »stille Marklagerveränderungen« bei einer genauen Testung mit einer Funktionseinbuße assoziiert sind (siehe 4.2). Da es sich um eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse handelt, hat die folgende Aussage nur einen mittleren Evidenzgrad.

#### ■ Evidenz 5.3

Sowohl vorbestehende isolierte Infarkte als auch vorbestehende ausgeprägte subkortikale Marklagerveränderungen beeinträchtigen das Ausmaß der Erholung nach einem ischämischen Schlaganfall (mittlere Evidenz).

#### 5.4 Empfehlung für den rehabilitativen Alltag

Größe der Läsion, Lokalisation und Ausmaß der Vorschädigung erlauben jede für sich eine prognostische Aussage hinsichtlich der funktionellen Erholung des betroffenen Patienten.

Im Kontext mit anamnestischen Angaben, demographischen Daten und dem klinischen Untersuchungsbefund wird die prognostische Aussage der *Läsionsgröße* allein häufig wenig zusätzliche Information bieten. Die Lokalisation der Läsion kann das Augenmerk auf spezifische klinische Defizite richten (sensomotorische Funktionen, visuomotorische Integration, Planungsverhalten), deren Relevanz erst im Rehabilitationsverlauf deutlich wird.

Eine zuverlässige Aussage über den prognostischen Wert der *Läsionslokalisation* in Ergänzung zu klinischen Daten ist generell bisher nicht möglich. Nur für die Untersuchungen zu Läsionen der Insula, nicht jedoch für die des kortikospinalen Traktes wurden Regressionsanalysen gerechnet, so dass auch nur für diese Läsionen ein »ranking« zwischen klinischen und bildgebenden Daten möglich ist. Das Ausmaß der *Vorschädigung* hat vermutlich auch über die klinische Untersuchung hinaus eine prognostische Bedeutung zumal viele Läsionen vor dem aktuellen ischämischen Infarkt klinisch stumm waren.

Dies ist bisher in klinischen Studien aber (noch) nicht nachgewiesen worden.

#### ■ Empfehlung 5.4

Lokalisation und -größe aktueller und früherer Schädigungen im Gehirn können sowohl Hinweise auf spezifische klinische Defizite geben als auch prognostischen Aussagen hinsichtlich der Wiederherstellung von Funktionen unterstützen. Die Evidenz reicht bisher nicht, um die Anfertigung einer zusätzlichen Bildgebung zu fordern. Liegen solche Aufnahmen jedoch vor, so sollten die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung für spezielle rehabilitative Fragestellungen zur Präzisierung prognostischer Aussagen herangezogen werden (**Empfehlungsgrad B**).

#### 5.5 Basis für Therapieentscheidungen

Auf der Basis der bisherigen Befunde stellt sich die Frage, ob die genannten Parameter über den allgemeinen prognostischen Wert hinaus auch einen Wert für konkrete Entscheidungen für oder gegen eine bestimmte Therapie haben. Diese Fragestellung wurde mit der folgenden Suchstrategie untersucht:

- {(Cerebrovascular accident)} OR {stroke} OR {cerebrovascular disorders})
- AND ({magnetic resonance imaging} OR {diffusion weighted imaging} OR {perfusion weighted imaging} OR {infarct volume} OR {lesion volume} OR {lesion size} OR {lesion site} OR {lesion pattern})
  - AND ({rehabilitation} OR {physical therapy modalities} OR {biofeedback} OR {durable medical equipment} OR {occupational therapy} OR {physiotherapy} OR {exercise therapy} OR {therapy})
  - AND ({activities} OR {activities of daily living} OR {quality of life} OR {sensorimotor} OR {independence} OR {motor} OR {sensory} OR {death})
  - AND {randomized controlled trial}

Insgesamt fanden sich bei der Suche 177 Studien, von diesen haben 26 näher mit der Fragestellung zu tun. Nach der Durchsicht dieser Studien und einer anschließenden Handsuche fanden sich jedoch keine Studien mittlerer oder hoher Evidenz, die bei Schlaganfallpatienten die Wirksamkeit einer spezifischen Therapie in Abhängigkeit von der Läsionsgröße, der Läsionslokalisation oder dem Ausmaß der Vorschädigung nachwies. Von daher ergibt sich mit der Empfehlungsstärke B folgende Empfehlung:

**■ Empfehlung 5.5**

Die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung sollten bei Schlaganfallpatienten außerhalb klinischer Studien noch nicht als Grundlage für Entscheidungen für oder gegen ein bestimmtes sensomotorisches Trainingsprogramm herangezogen werden (**Empfehlungsgrad B**).

## 6 FUNKTIONELLE AKTIVIERUNGSMUSTER ALS PROGNOTISCHE FAKTOREN UND ALS BASIS FÜR THERAPIEENTSCHEIDUNGEN

### 6.1 Darstellung von Veränderungen von zerebralen Stoffwechselprozessen nach Schlaganfall mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie

Die funktionelle Bildgebung erlaubt die Darstellung von Änderungen von Stoffwechselprozessen, während Probanden oder Patienten bestimmte Funktionen ausüben. Während dies mit nuklearmedizinischen Methoden, z. B. mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie, schon einige Jahrzehnte prinzipiell möglich ist, hat erst die Einführung der funktionellen Kernspintomographie die Untersuchung von zerebralen Funktionsänderungen ohne Strahlenbelastung bei Probanden und Patienten ermöglicht. Während im ersten Jahrzehnt nach der Einführung dieser Methode vor allem gesunde Probanden untersucht wurden, um (neuro-)physiologische Prozesse besser zu verstehen, werden in den letzten Jahren zunehmend auch Patienten untersucht, um Einblicke in pathophysiologische Veränderungen im Zeitverlauf, z. B. nach einem Schlaganfall, zu gewinnen. In den letzten Jahren ist zudem von einigen Neurowissenschaftlern das Ziel formuliert worden, diese Methode auch als Grundlage für Therapieentscheidungen zu nutzen (z. B. von der Gruppe um Cramer).

Die folgende Übersicht dient nicht der Darstellung von Konzepten, die aufgrund von Aktivierungsstudien entwickelt worden sind, sondern soll einen Überblick über die Daten geben, die diesen Konzepten unterliegen. Zur Zeit stehen die folgenden Fragestellungen im Vordergrund, denen der in der Rehabilitation tätige Arzt in den nächsten Jahren auch in seiner alltäglichen Praxis begegnen könnte:

1. Welche Aktivierungsmuster werden während der ersten Wochen nach einem ischämischen Schlaganfall beobachtet und haben diese Aktivierungsmuster einen prognostischen Wert (Querschnittstudien)? (6.1)
2. Welche Veränderungen von fMRT-Mustern treten bei Schlaganfallpatienten im Zeitverlauf während des subakuten und chronischen Stadiums auf und korrelieren sie mit klinischen Veränderungen in diesem Zeitraum (Längsschnittstudien)? (6.2)
3. Sind Interventionen zur Funktionsverbesserung von Veränderungen der Aktivierungsmuster begleitet? Geben Aktivierungsmuster somit einen Hinweis, ob bestimmte Interventionen vor allem im chronischen Stadium erfolgsversprechend sind (Interventionsstudien)? (6.3)

In den letzten Jahren ist zunehmend deutlich geworden, dass die Aktivierungsmuster und ihre Veränderungen im Zusammenhang mit der Läsionslokalisation interpretiert werden

müssen (siehe z. B. Feydy et al., 2002; Luft et al., 2004; Hamzei et al., 2006). So wird im Folgenden insbesondere zwischen kortikalen Läsionen (M1/S1 betroffen oder nicht betroffen), subkortikalen Läsionen (Capsula interna, Corona radiata, striatokapsuläre Läsionen, thalamokapsuläre Läsionen) und Läsionen des Hirnstamms unterschieden. Die meisten Arbeiten beinhalten allerdings Patienten mit Läsionen aus mehreren dieser Gebiete.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Unterscheidung zwischen aktiven und passiven Bewegungen. Insbesondere bei schwer geschädigten Patienten sind erstere mit sehr viel mehr Mühe und Anstrengung verbunden, selbst wenn die Bewegung letztendlich nicht oder nicht in der gewünschten Form zustande kommt. Diese zusätzlichen Prozesse werden sich im zerebralen Aktivierungsmuster widerspiegeln.

Schließlich ist auch die Patientenauswahl für das Ergebnis jeder Studie von entscheidender Bedeutung. Zum einen wurden keine Einzelfallstudien eingeschlossen, die Anzahl der jeweils untersuchten Patienten musste mindestens 4 betragen. Zudem müssen die Patienten, die zusammen untersucht werden, in einem vergleichbaren klinischen Stadium sein (z. B. akut, früh subakut, spät subakut oder chronisch). Dies ist vor allem für prognostische Untersuchungen wichtig. Bei Verlaufsstudien sollte die letzte Untersuchung im späteren subakuten oder chronischen Stadium liegen (mindestens 3 Monate nach Schlaganfall), um so einen Mindestzeitraum für eine klinische Besserung einzuschließen.

Die Ergebnisse aller drei bisher verwandter Suchstrategien (Kapitel 4; Kapitel 5) wurden auf das Vorhandensein funktioneller Bildgebungsstudien durchgesehen. Zusätzlich erfolgte die Durchsicht nochmals ohne die Einschränkung auf qualitativ hochwertige Studien (d. h. ohne die Suchkriterien »cohort-studies« bzw. »randomized controlled trial«). Dennoch wurde nur eine Minderheit der letztendlich 29 eingeschlossenen Studien direkt über diese Suchstrategien gefunden. Dies liegt vor allem daran, dass es sich hier vor allem um Forschungsarbeiten handelt, bei denen nicht immer die Frage nach der Prognose bzw. der Basis für Therapieentscheidungen bei den gewählten Stichworten im Vordergrund steht.

Da bisher noch keine allgemein verbindlichen Qualitätskriterien für experimentelle Arbeiten im Sinne der evidenzbasierten Medizin bestehen, ist die Auswahl der Studien nicht so eindeutig operationalisierbar, wie dies anhand des Oxford-Schemas für Arbeiten, bei denen die klinische Fragestellung nach Diagnose, Prognose oder Therapie im Vordergrund steht, möglich ist (siehe allgemeiner Methodenteil).

#### 6.1.1 Veränderungen der zerebralen Aktivierungsmuster in der frühen subakuten Phase nach Schlaganfall (1.–3. Woche) gegenüber gesunden Probanden

Während der frühen Phase nach Schlaganfall sind viele Patienten nicht in der Lage, aktive Bewegungen durchzuführen. Daher wurden viele Studien mit passiven statt mit aktiven Bewegungen durchgeführt. Bei den meisten der zitierten Studien handelt es sich um die erste fMRT- oder PET-Untersuchung einer Verlaufsstudie mit weiteren funktionellen Aktivierungsstudien im späten subakuten oder chronischen Stadium.

| Evidenzgrad    | Autor/Jahr                | Charakteristika                                                                          | Patienten       | Ergebnis                                                                          |
|----------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Fallserie (IV) | Nelles et al., 2001       | Subkortikale Läsionen, <u>passive</u> Ellenbogenbeweg. ca. 20 d                          | N = 9           | Reduktion der Signalstärke in prim. sensomot. Arealen gegenüber Gesunden          |
| Fallserie (IV) | Loubinoux et al., 2003    | Subkortikale Läsionen, <u>passive</u> Handgelenksbewegungen ca. 11 d                     | N = 9 (52–73 y) | Reduktion der Signalstärke in prim. sensomot. Arealen gegenüber Gesunden          |
| Fallserie (IV) | Nhan et al., 2004         | Subkortikale Läsionen; <u>passive</u> Bewegungen ca. 2 w                                 | N = 5 (von 8)   | Reduktion der Signalstärke in prim. sensomot. Arealen gegenüber Gesunden          |
| Fallserie (IV) | Marshall et al., 2000     | Subkortikale Läsionen; <u>aktive</u> Fingerbewegungen 1.–8. d                            | N = 8           | Aktivierungen außerhalb von M1, Trend zu bilateralen Aktivierungen                |
| Fallserie (IV) | Ward et al., 2003         | Subkortikale Läsionen, <u>aktive</u> Handbewegungen 10.–14. d                            | N = 8           | Trend zu zusätzlichen Aktivierungen, Trend: je klin. schlechter, umso mehr Areale |
| Fallserie (IV) | Jaillard et al., 2005     | Kortikale Schädigung (n=4); <u>aktive</u> Fingerbewegungen < 2w                          | N = 4           | Fingertapping: kein M1, Fingerextension: mit M1                                   |
| Fallserie (IV) | Binkofski and Seitz, 2004 | Kortikale Schädigung (n=8), <u>aktive</u> Explorationsbewegungen 1. Wo; 2.–3. Wo, >4. Wo | N = 8 (48–78y)  | 1. W: »normale« M1-Akt., 2.–3. W: fehlende M1-Akt., >4. W.: wieder da             |

**Synopse 6.1.1:** Veränderungen der zerebralen Aktivierungsmuster in der frühen subakuten Phase nach Schlaganfall

| Evidenzgrad    | Autor/Jahr             | Charakteristika                                                      | Patienten       | Ergebnis                                                                                               |
|----------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fallserie (IV) | Loubinoux et al., 2003 | Subkortikale Läsionen, <u>passive</u> Handgelenksbewegungen ca. 11 d | N = 9 (52–73 y) | Gute klin. Prognose: ipsiläsionelle SMA und BA 40 Aktivität; schlechte Prognose: kontraläsionelle Akt. |
| Fallserie (IV) | Ward et al., 2003      | Subkortikale Läsionen, <u>aktive</u> Handbewegungen 10.–14. d        | N = 8           | Bihem. Akt. zeigen einen Trend zu einer schlechteren Erholung                                          |

**Synopse 6.1.2:** Prädiktiver Wert früher zerebraler Aktivierungsmuster

Methodisch handelt es sich bei allen Studien um Fallserien mit einem niedrigen Evidenzgrad. Ziel der Studien war zumeist die Darstellung eines physiologischen Konzepts, die Ergebnisse wurden dann in der Diskussion allerdings häufig generalisiert. Inhaltlich zeigt sich bei den ersten drei Studien mit passiver Bewegung übereinstimmend eine reduzierte Aktivierung der primären und sekundären sensomotorischen Areale innerhalb der ersten bis dritten Woche nach Schlaganfall verglichen mit den Aktivierungsmustern bei gesunden Probanden. Bei aktiven Bewegungen findet sich bei subkortikalen Läsionen ebenfalls eine Reduktion der Aktivität innerhalb des primär sensomotorischen Kortex. Bei kortikalen Läsionen beobachteten Jaillard et al. (2005) differenzierte Aktivierungsmuster je nach genauer Aufgabenstellung und Binkofski und Seitz (2004) zwischenzeitlich »fehlende« Aktivierungen von M1 während der zweiten und dritten Woche nach Schlaganfall trotz kontinuierlicher klinischer Verbesserung. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass zumindest bei kortikalen Infarkten die Aktivierungsmuster im frühen subakuten Stadium nicht nur die Funktion, sondern auch die Pathophysiologie des Infarktgeschehens widerspiegeln. Diese Erkenntnis ist von fundamentaler Bedeutung für die Interpretation prognostischer Studien in diesem frühen Stadium nach Schlaganfall.

### 6.1.2 Prädiktiver Wert früher zerebraler Aktivierungsmuster

Beide Studien zeigen einen Trend für eine schlechtere Erholung bei initial ausgeprägter bilateraler Aktivierung für einfache aktive (Ward et al., 2003) und passive (Loubinoux et al., 2003) unilaterale Bewegungen. Für »fehlende« Aktivierungen im ipsiläsionellen Bereich zeigt sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Binkofski und Seitz (2004) für kortikale Läsionen keine negative Prognose. Auf insgesamt niedrigem methodischem Evidenzniveau ergibt sich so die folgende zusammenfassende Aussage für die letzten beiden Abschnitte:

#### ■ Evidenz 6.1.1 + 6.1.2

In den ersten Wochen nach Schlaganfall findet sich in der funktionellen Bildgebung für passive und aktive Bewegungen ein niedriges Aktivierungsniveau in ipsiläsionellen sensomotorischen Arealen. Verstärkte ipsiläsionelle Aktivierungen in den angrenzenden sensomotorischen Arealen können eine positive Prognose andeuten, starke kontraläsionelle Aktivierungen in sensomotorischen Arealen bei einfachen Aufgaben eher eine schlechtere Prognose (niedriges Evidenzniveau).

## 6.2 Veränderungen der zerebralen Aktivierungsmuster im Zeitverlauf

Mehrere Studien haben die weitere Veränderung der Aktivierungsmuster im Zeitverlauf untersucht. In die folgende Zusammenstellung wurden dabei nur Studien aufgenommen, deren letzte Untersuchung mindestens drei Monate nach dem Schlaganfall erfolgte.

Fast alle Studien haben parallel zu den Bildgebungsdaten auch klinische Daten erhoben. Von daher ist es möglich, die klinische Entwicklung mit der Entwicklung der Aktivierungsmuster zu vergleichen und so Muster zu identifizieren, die vorwiegend mit einer guten oder mit einer schlechten klinischen Entwicklung korrelierten.

Insgesamt haben auch diese Studien nach der Oxford-Klassifikation eine niedrige methodische Evidenz. Inhaltlich findet sich bei den meisten Studien mit Patienten mit subkortikalen Läsionen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß einer Aktivierung der ipsiläsionellen primären sensomotorischen Areale

und einer klinischen Verbesserung. Ausgeprägte bihemisphärische Aktivierungsmuster bei einfachen Bewegungen deuten auf eine schlechtere Erholung hin. Die Daten lassen keine eindeutige Schlussfolgerung zu, ob diese Aktivierungsmuster bereits während der mittleren subakuten Phase (2–3 Monate nach dem Schlaganfall) einen prognostischen Wert haben oder nicht. Insbesondere ist umstritten, ob eine kontraläsionelle Aktivierung während dieser Zeit eher einen fördernden oder hemmenden Einfluss auf die weitere Entwicklung hat. In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, dass selbst Bewegungen der »gesunden« Hand mit bilateralen Aktivierungsmustern verbunden sein können, ohne dass ihre Funktion deswegen eingeschränkt ist (Hanlon et al., 2005). Patienten, die bereits zu diesem Zeitpunkt ein »normales« Aktivierungsmuster mit einer vorwiegend kontralateralen und ipsiläsionellen Aktivierung haben, haben hingegen sicher eine eher positive Prognose.

Zusammenfassend ergibt sich so auf insgesamt niedrigem methodischen Evidenzniveau die folgende Aussage:

| Evidenzgrad    | Autor/Jahr             | Charakteristika                                                                                                                                             | Patienten     | Ergebnis                                                                                                              |
|----------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fallserie (IV) | Loubinoux et al., 2003 | Subkortikal (CI, n=8 + brain stem); fMRI: ~11 d, 6 w; <u>passive</u> Flexion Extension des Handgelenks                                                      | N = 9         | Ipsiläsionelle pSMC Aktivität nimmt zu                                                                                |
| Fallserie (IV) | Nhan et al., 2004      | Kortikale, subkortikale oder Ponsinfarkte, fMRI 2 w + 3.5 m, <u>aktive</u> (n=3) oder <u>passive</u> (n=5) Zeigefingerbewegungen                            | N = 8         | Trend: ipsilaterale Aktivität nimmt zu (nicht unbedingt in S1/M1) – Methodik fragwürdig!                              |
| Fallserie (IV) | Tombari et al., 2004   | Subkortikal; 20 d, 4 m, 12 m; <u>aktive</u> und <u>passive</u> Hand- und Fingerbewegungen                                                                   | N = 10        | Zunehmende ipsiläsionelle S1/M1 Akt., abnehmende kontraläsionelle S1/M1-Akt.; weitere Akt.-Muster                     |
| Fallserie (IV) | Marshall et al., 2000  | Hirnstamm, striatokapsulär, innere Kapsel; 1–8 d; 3 m; 6 m; <u>aktive</u> Fingerbewegungen (zunächst nicht möglich)                                         | N = 8 (N=6/2) | Langsame Zunahme der kontralateralen pSMC Aktivität                                                                   |
| Fallserie (IV) | Small et al., 2002     | Kortikale, subkortikale und Hirnstamm-Infarkte; 1 m, 2 m, 3 m, 6 m; <u>aktive</u> Hand- oder Fingerbewegungen                                               | N = 12        | Keine signifikanten Aktivitäts-Gruppen-Änderungen bis auf Zerebellum                                                  |
| Fallserie (IV) | Feydy et al., 2002     | Subkortikal (N=10) + kortikale (n=4), fMRI 1 m + 2 weitere Untersuchungspunkte; <u>aktive</u> Hand- (n=10), Ellenbogen- (n=2) oder Schulterbewegungen (n=2) | N = 14        | Kontralaterale pPMC-Aktivitätszunahme (n=9) v. a. bei subkortikalen Läs., ipsilat. Akt. v. a. bei kortikalen Läsionen |
| Fallserie (IV) | Ward et al., 2003      | Subkortikal oder Hirnstamm; 10–14 d, 3 w, 4 w, 5 w, 6 w, 3 m, 6 m, (12 m), <u>aktiver</u> Handgriff                                                         | N = 8         | Abnahme der M1-Aktivität etc. über die Zeit bei sich verbessernder Funktion                                           |
| Fallserie (IV) | Jang et al., 2003      | Subkortikal (Cor. rad., CI, Medulla); 5 m, 14 m; <u>aktive</u> Finger Extension/Flexion                                                                     | N = 8         | LI nimmt zu, pSMC Aktivität ipsiläsionell erhöht, kontraläsionell erniedrigt                                          |
| Fallserie (IV) | Jang et al., 2004      | Kortikale Infarkte; fMRT 1 m + 6 m, <u>aktives</u> Finger-Tapping                                                                                           | N = 6         | Evolution ipsiläsioneller Aktivität vor allem bei funktio-neller Verbesserung                                         |
| Fallserie (IV) | Carey et al., 2005     | Kortikal oder subkortikal; 2–7 w, 6 m; PET, <u>aktives</u> Finger-Tapping                                                                                   | N = 9         | Ipsiläsionelle PET-Aktivierung wird bei 6 m stärker                                                                   |
| Fallserie (IV) | Jaillard et al., 2005  | Kortikale Infarkte; 20 d, 4 m, 2 y, <u>aktives</u> Finger-Tapping und Finger-Extensionen                                                                    | N = 4         | pSMC-Aktivitäts-Zunahme für FT, fast gleichbleibende Werte für FE                                                     |
| Fallserie (IV) | Carey et al., 2006     | Kortikale und subkortikale Läsionen; fMRT 2–7 w + 6 m; <u>aktive</u> Fingerbewegungen                                                                       | N = 9         | Evolution normaler Aktivierungsmuster bei Patienten, die sich gut erholen                                             |
| Fallserie (IV) | Hanlon et al., 2005    | Aktivierungsmuster für ipsiläsionelle Bewegungen im subakuten Stadium (1–2 m)                                                                               | N = 7         | Deutlich veränderte Aktivierungsmuster gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe                                        |

**Synopse 6.2:** Veränderungen zerebraler Aktivierungsmuster im Zeitverlauf

### ■ Evidenz 6.2

Auf die initiale Phase mit niedrigem Aktivierungsniveau folgt häufig auch für sensomotorische Aufgaben ein bilaterales Aktivierungsmuster. Es ist umstritten, inwieweit aus Teilen dieses Musters bereits positive oder negative Prognosen herausgelesen werden können. In der chronischen Phase nach Schlaganfall ist eine gute Erholung durch vorwiegend ipsiläsionelle Aktivierungsmuster für einfache motorische Aufgaben gekennzeichnet, während eine schlechte Erholung durch Aktivierungen vieler bihemisphärischer sensomotorischer Areale für diese Aufgaben gekennzeichnet ist (insgesamt niedriges Evidenzniveau).

Diese Aussagen gelten primär nur für Patienten nach einem ersten ischämischen Schlaganfall, die ihre Hand oder ihre Finger bereits 1–2 Monate nach dem Schlaganfall bewegen können. Eine Verallgemeinerung auf alle Schlaganfallpatienten ist nicht ohne weiteres möglich. Auch von daher ist der prognostische Wert von Aktivierungsstudien eingeschränkt. Diese Einschränkungen gelten natürlich auch, wenn therapeutische Entscheidungen für eine bestimmte Therapie (z. B. kortikale Stimulation) aus den Aktivierungsmustern abgeleitet werden sollen (siehe Cramer et al.: Use of functional MRI to guide decisions in a clinical stroke trial, Stroke, 2005).

### 6.3 Prä- und postinterventionelle zerebrale Aktivierungsmuster

Vorwiegend im chronischen Stadium nach Schlaganfall sind Studien durchgeführt worden, bei denen vor und nach einer Intervention ein fMRT stattgefunden hat, um mögliche Veränderungen der funktionellen Anatomie durch die Intervention nachzuweisen. In der folgenden Aufstellung sind nur Arbeiten enthalten, die physiotherapeutische Interventionen untersuchen. Studien über die Wirkung von speziellen TMS-Techniken etc. wurden nicht aufgenommen. Dabei existiert eine Metaanalyse, die TMS- und fMRT-Datensätze gemeinsam untersucht, sowie eine randomisierte kontrollierte Studie und mehrere Fallserien.

Sowohl die Metaanalyse als auch die einzelnen fMRT-Studien zeigen, dass ein erfolgreiches Training im chronischen Stadium nach Schlaganfall vor allem für Patienten mit subkortikalem Infarkt mit einer Zunahme ipsiläsioneller Aktivierungen und damit auch mit einer leichteren Erregbarkeit des primär motorischen Kortex einhergeht. Die Arbeiten von Luft (2004) und von Schaechter et al. (2002) enthalten jeweils ca. zur Hälfte Patienten mit kortikalen Läsionen und sollten daher nicht miteinbezogen werden (siehe Hamzei et al., 2006). Dieses Ergebnis passt gut zum Ergebnis der Verlaufsstudien (6.2), die ebenfalls zeigten, dass eine gute Erholung mit einer »Normalisierung« des kortikalen Aktivierungsmusters einhergeht. Insgesamt besteht deshalb trotz des Vorliegens einer Metaanalyse,

| Evidenzgrad    | Autor/Jahr              | Charakteristika                                                                                                                                               | Patienten           | Ergebnis                                                                                                                                    |
|----------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RCT (IIb)      | Luft et al., 2004       | Kortikal (n=12); subkortikal (n=6), Hirnstamm (n=3); fMRT vor und nach BATRAC (n=9) bzw. Kontrolle (n=12); chronisch (ca. 50 m); <u>aktive</u> Arm-Bewegungen | N = 21              | Zunahme kontraläsioneller pSMC-Aktivität nach BATRAC bei 6/9                                                                                |
| Fallserie (IV) | Carey et al., 2002      | Subkortikal (CI oder striatokapsulär n=7, gemischt n=3); 5 Intervention, 5 Kontrollen, Cross-over-Design, chronische Patienten, <u>aktives</u> Tracking       | N = 10              | Zunehmende ipsiläsionelle Aktivität                                                                                                         |
| Fallserie (IV) | Jang et al., 2005       | Subkortikal (Cor. rad. n=2; kortikal n=1; Thalamus n=2); vor und nach VR-Training; chronisch ca. 14 m; <u>aktive</u> Ellenbogenbewegungen                     | N = 10              | Lateraitätsindex (LI) normalisiert sich in der VR-Gruppe, (LI für die Kontrollgruppe nicht bestimmt)                                        |
| Fallserie (IV) | Schaechter et al., 2002 | Gemischte Lok. (Pons, CI, Parietalkortex, Frontalkortex); fMRT vor und nach CI, 7–20 m nach Schlaganfall; <u>aktive</u> Finger-Flexion/Extension              | N = 4, 5 Kontr.     | LI-Shift zur nicht betroffenen Hemisphäre hin nach CI korrelierend mit Funktionsverbesserung; methodisch nicht gut (siehe Patientenauswahl) |
| Fallserie (IV) | Nelles et al., 2001     | Subkortikale Läsionen, PET im Verlauf; subakut, ca. 20 d; <u>passive</u> Ellenbogenbewegungen                                                                 | N = 5 (statt N = 9) | Zunahme der ipsiläsionellen Aktivität nur nach intensivem Training                                                                          |
| Fallserie (IV) | Hamzei et al., 2006     | fMRT vor und nach CI bei jeweils 3 Patienten mit normalen und mit path. MEP; chronisches Stadium (>1,5 y), <u>passive</u> Handbewegungen                      | N = 6               | Normale MEP und M1: verminderte Aktivität, path. MEP und M1: zunehmende Aktivität jeweils nach CIMT                                         |

**Synopse 6.3a:** Randomisierte kontrollierte Studien und Fallserien. Aktivierungsmuster bei Interventionsstudien

| Evidenzgrad | Autor/Jahr            | Charakteristika                                                                                                                              | Patienten                              | Ergebnis                                                                                                                    |
|-------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IIa         | Richards et al., 2007 | Metaanalyse von TMS- oder fMRI-Evidenz für Veränderungen der Erregbarkeit des ipsiläsionellen primären motorischen Kortex im Therapieverlauf | N = 76 (TMS) + N = 90 (fMRI/PET/SPECT) | Erregbarkeit des ipsiläsionellen primär mot. Kortex steigt signifikant nach einer spezifischen therapeutischen Intervention |

**Synopse 6.3b:** Metaanalyse

eines RCT und mehrerer Fallserien nur ein mittleres Evidenzniveau für die folgende Aussage:

### ■ Evidenz 6.3

Eine Verbesserung einfacher sensomotorischer Funktionen geht bei subkortikalen Läsionen meist sowohl bei aktiven als auch passiven fMRT-Paradigmen mit einer Fokussierung des Aktivierungsmusters auf die jeweilige kontralateralen, ipsilä-ionellen primär senso-motorischen Kortizes einher (mittleres Evidenzniveau).

Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die integrative Funktion des primär sensomotorischen Kortex nur in sehr begrenztem Maße von anderen Hirnarealen erfolgreich wahrgenommen werden kann. Dies spricht dafür, dass die Verbesserung von Funktionen auch nach einem Schlaganfall vorwiegend innerhalb des bestehenden sensomotorischen Systems erreicht wird.

## 6.4 Empfehlung für den rehabilitativen Alltag

Die Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchungen zeigen auf niedrigem Evidenzniveau eine Korrelation zwischen den Aktivierungsmustern und der klinischen Funktion im Zeitverlauf. Eine sichere Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufs ist insbesondere im frühen Stadium nach Schlaganfall nicht möglich. Im chronischen Stadium wird durch eine erfolgreiche Intervention eine »Normalisierung« der Aktivierungsmuster erreicht. Eine zuverlässige Vorhersage, bei welchen Patienten eine solche Intervention erfolgreich sein wird, ist bisher allerdings auch noch nicht möglich.

Als zusammenfassende Empfehlung für den rehabilitativen Alltag folgt daher:

### ■ Empfehlung 6.4

Die funktionelle Kernspintomographie zeigt bei ausgewählten Patienten reproduzierbare Korrelationen zwischen Aktivierungsmustern und Funktionsentwicklung im Zeitverlauf und gibt erste Hinweise auf mögliche prognostische Faktoren für die klinische Entwicklung.

Ihre Ergebnisse sollten während der Rehabilitationsbehandlung außerhalb klinischer Studien bisher noch nicht als Grundlage für therapeutische Entscheidungen herangezogen werden (**Empfehlungsstärke B**).

## 7 AUSBLICK: DIE ROLLE DER ZEREBRALEN BILDGEBUNG FÜR EINE HYPOTHESEGESTEUERTE UND EVIDENZBASIERTE NEUROREHABILITATION

Die zerebrale Bildgebung hat in den vergangenen Jahren unser Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen bei gesunden Probanden und Patienten nach Schlaganfall deutlich erweitert.

Während die Ergebnisse von Diffusions- und Perfusionswichtung vor allem zum Verständnis der frühen Abläufe nach einem akuten Schlaganfall beigetragen haben, hat die funktionelle Kernspintomographie vor allem unser Wissen über Veränderungen in der subakuten und chronischen Phase nach Schlaganfall vermehrt.

Der Einsatz von Diffusionswichtungen und Perfusionswichtungen hat zur Etablierung und Validierung von Konzepten geführt, die den therapeutischen Einsatz von Medikamenten im Frühstadium eines akuten Schlaganfalls erlaubt (Lysetherapie). Zur Zeit wird im akutneurologischen Bereich versucht, von einem vorwiegend zeitbezogenen Therapieschema (3-Stunden-Fenster für die Behandlung) zu einem pathophysiologisch begründeten Vorgehen auch beim Einzelpatienten zu gelangen (z. B. Ausmaß des »DWI/PWI mismatch« innerhalb eines größeren Zeitfensters).

Im neurorehabilitativen Bereich steht zur Zeit die Konzeptbildung für eine differentielle therapeutische Behandlung von Patienten mit ähnlichem klinischen Defizit, aber unterschiedlicher Pathophysiologie (z. B. bei unterschiedlichem Läsionsort) im Vordergrund. Die Ergebnisse, vor allem der funktionellen zerebralen Bildgebung, aber auch elektrophysiologischer Verfahren, werden zur Zeit vor allem zum Hypothesenbildung genutzt. Eine Validierung dieser Konzepte bei größeren Patientenzahlen steht zur Zeit noch aus.

Sollte sie erfolgreich sein, so ist davon auszugehen, dass zukünftige Leitlinien nicht nur zwischen Patienten mit Schlaganfall im akuten, subakuten und chronischen Stadium sowie mit leichter oder schwerer klinischer Beeinträchtigung und mit jungem oder fortgeschrittenem Alter unterscheiden, sondern auch zwischen Patienten mit unterschiedlichen Läsionsorten (z. B. kortikal oder subkortikal) oder mit unterschiedlichem Ausmaß an zerebraler Vorschädigung. Eine solche Unterscheidung innerhalb von Leitlinien setzt allerdings voraus, dass auch die zugrundeliegenden Therapiestudien zuverlässige Informationen über diese Daten enthalten.

Zudem zeichnet sich ab, dass, ähnlich wie beim Akutstadium nach Schlaganfall, auch im rehabilitativen Bereich eine fixe zeitliche Einteilung in ein Akutstadium, ein Subakutstadium und ein chronisches Stadium nicht allen Patienten gerecht wird. Vermutlich wird längerfristig auch im Rehabilitationsbereich die starre zeitliche Definition der Phasen von einer pathophysiologisch begründeten Definition abgelöst werden, die für unterschiedlich betroffene Patientengruppen eine zeitlich flexible Zuordnungen erlauben wird. Die Zuordnung zu einheitlich definierten Patientengruppen, für die evidenzbasierte therapeutische Interventionen beschrieben sind, wird dadurch allerdings nicht leichter werden!

Eine pathophysiologisch orientierte konzeptionelle Weiterentwicklung des Verständnisses des natürlichen klinischen Verlaufs nach einem Schlaganfall wird mittel- und langfristig daher auch zu einer konzeptuellen Weiterentwicklung der evidenzbasierten Neurorehabilitation führen müssen.

### Danksagung und Anmerkungen

Herr Dipl. Psych. E. Breer hatte seinen Arbeitsschwerpunkt insbesondere bei der methodischen Arbeit und der Literaturbeschaffung. Den Mitgliedern der LL-Kommission der DGNR sei herzlich für die wertvollen Diskussionbeiträge gedankt; ebenso denjenigen, die Anmerkungen und Anregungen zur Diskussionfassung der Leitlinie gaben, hier insbesondere Herrn Prof. R. J. Seitz, Düsseldorf. Frau PD Dr. med. I. Kopp von der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) sei herzlich für ihre methodische Beratung gedankt.

### Interessenvermerk

keine Angaben

## Literatur

1. Ahn YH, Ahn SH, Kim H, Hong JH, Jang SH. Can stroke patients walk after complete lateral corticospinal tract injury of the affected hemisphere? *Neuroreport* 2006; 17: 987-990.
2. Allen CM. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *Q J Med* 1983; 52: 515-523.
3. Arauz A, Murillo L, Cantu C, Barinagarrementeria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 2003; 34: 2453-2458.
4. Baird AE, Dambrosia J, Janke S et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet* 2001; 357: 2095-2099.
5. Berger K, Roesler A, Kretschmar K. The association between white matter lesions, stroke and activities of daily living—the MEMO study on the KORA platform Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1: S172-S175.
6. Besson G, Robert C, Hommel M, Perret J. Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 1995; 26: 1205-1209.
7. Binkofski F, Seitz RJ, Hacklander T, Pawelec D, Mau J, Freund HJ. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 273-281.
8. Binkofski F, Seitz RJ. Modulation of the BOLD-response in early recovery from sensorimotor stroke. *Neurology* 2004; 63: 1223-1229.
9. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1092.
10. Carey LM, Abbott DF, Puce A, Jackson GD, Syngeniotis A, Donnan GA. Reemergence of activation with poststroke somatosensory recovery: a serial fMRI case study. *Neurology* 2002; 59: 749-752.
11. Carey LM, Abbott DF, Egan GF, Bernhardt J, Donnan GA. Motor impairment and recovery in the upper limb after stroke: behavioral and neuroanatomical correlates. *Stroke* 2005; 36: 625-629.
12. Carey LM, Abbott DF, Egan GF et al. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 24-41.
13. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 269-271.
14. Clavier I, Hommel M, Besson G, Noelle B, Perret JE. Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts. A hospital-based study. *Stroke* 1994; 25: 2005-2009.
15. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1710-1715.
16. Cramer SC, Benson RR, Himes DM et al. Use of functional MRI to guide decisions in a clinical stroke trial. *Stroke* 2005; 36: e50-e52.
17. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, Alberts MJ. Infarct volume on apparent diffusion coefficient maps correlates with length of stay and outcome after middle cerebral artery stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 188-191.
18. Engelter ST, Wetzel SG, Radue EW, Rausch M, Steck AJ, Lyrer PA. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in infarct strokes. *Neurology* 2004; 62: 574-580.
19. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610-1617.
20. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Voetsch B, Fong WC, Caplan LR. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion. *Arch Neurol* 2005; 62: 1081-1085.
21. Grips E, Sedlaczek O, Bazner H, Fritzinger M, Daffertshofer M, Hennerici M. Supratentorial age-related white matter changes predict outcome in cerebellar stroke. *Stroke* 2005; 36: 1988-1993.
22. Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006; 31: 710-720.
- »23.: Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006; 66: 1159-1163.
24. Hanlon CA, Buffington AL, McKeown MJ. New brain networks are active after right MCA stroke when moving the ipsilesional arm. *Neurology* 2005; 64: 114-120.
25. Jacobs MA, Mitsias P, Soltanian-Zadeh H et al. Multiparametric MRI tissue characterization in clinical stroke with correlation to clinical outcome: part 2. *Stroke* 2001; 32: 950-957.
26. Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas JF, Hommel M. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 2005; 128: 1122-1138.
27. Jang SH, Kim YH, Cho SH, Chang Y, Lee ZI, Ha JS. Cortical reorganization associated with motor recovery in hemiparetic stroke patients. *Neuroreport* 2003; 14: 1305-1310.
28. Jang SH, Cho SH, Kim YH et al. Cortical activation changes associated with motor recovery in patients with precentral knob infarct. *Neuroreport* 2004; 15: 395-399.
29. Jang SH, You SH, Hallett M et al. Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter-blind preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 2218-2223.
30. Johnston KC, Connors AF, Jr., Wagner DP, Knaus WA, Wang X, Haley EC, Jr. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 448-455.
31. Johnston KC, Wagner DP, Haley EC, Jr., Connors AF, Jr. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. *Stroke* 2002; 33: 466-472.
32. Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke* 2007; 38: 1820-1825.
33. Kitamura J. Wallerian degeneration in the crus cerebri of the midbrain in supratentorial stroke patients. *Int J Rehabil Res* 1995; 18: 175-181.
34. Konishi J, Yamada K, Kizu O et al. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology* 2005; 64: 108-113.
35. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003; 45: 532-535.
36. Lai C, Zhang SZ, Liu HM et al. White matter tractography by diffusion tensor imaging plays an important role in prognosis estimation of acute lacunar infarctions. *Br J Radiol* 2007; 80: 782-789.
37. Liang Z, Zeng J, Zhang C et al. Longitudinal investigations on the anterograde and retrograde degeneration in the pyramidal tract following pontine infarction with diffusion tensor imaging. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 209-216.
38. Lie C, Hirsch JG, Rossmanith C, Hennerici MG, Gass A. Clinicotopographical correlation of corticospinal tract stroke: a color-coded diffusion tensor imaging study. *Stroke* 2004; 35: 86-92.
39. Loubinoux I, Carel C, Pariente J et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003; 20: 2166-2180.
40. Luft AR, Waller S, Forrester L et al. Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage* 2004; 21: 924-935.
41. Luft AR, Combe-Waller S, Whittal J et al. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 1853-1861.
42. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; 31: 656-661.
43. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology* 1998; 51: 1613-1616.
44. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754-762.
45. Moller M, Frandsen J, Andersen G, Gjedde A, Vestergaard-Poulsen P, Ostergaard L. Dynamic changes in corticospinal tracts after stroke detected by fibretracking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 587-592.
46. Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage* 2001; 13: 1146-1154.

47. Newton JM, Ward NS, Parker GJ et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas--relevance to stroke recovery. *Brain* 2006; 129: 1844-1858.
48. Nhan H, Barquist K, Bell K, Esselman P, Odderson IR, Cramer SC. Brain function early after stroke in relation to subsequent recovery. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 756-763.
49. Nuutinen J, Liu Y, Laakso MP et al. Assessing the outcome of stroke: a comparison between MRI and clinical stroke scales. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 100-107.
50. Pineiro R, Pendlebury ST, Smith S et al. Relating MRI changes to motor deficit after ischemic stroke by segmentation of functional motor pathways. *Stroke* 2000; 31: 672-679.
51. Pongvarin N, Viriyavejakul A, Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991; 302: 1565-1567.
52. Richards LG, Stewart KC, Woodbury ML, Senesac C, Cauraugh JH. Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia* 2008; 46: 3-11.
53. Sanak D, Nosal V, Horak D et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006; 48: 632-639.
54. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001; 57: 833-838.
55. Schaafsma S. On the differential diagnosis between cerebral haemorrhage and infarction. *J Neurol Sci* 1968; 7: 83-95.
56. Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16: 326-338.
57. Schiemanck SK, Post MW, Kwakkel G, Witkamp TD, Kappelle LJ, Prevo AJ. Ischemic lesion volume correlates with long-term functional outcome and quality of life of middle cerebral artery stroke survivors. *Restor Neurol Neurosci* 2005; 23: 257-263.
58. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, Prevo AJ. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 492-502.
59. Seitz RJ, Binkofski F. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology* 1999; 53: 1375-1376.
60. Shelton FN, Reding MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke* 2001; 32: 107-112.
61. Song YM. Somatotopic organization of motor fibers in the corona radiata in monoparetic patients with small subcortical infarct. *Stroke* 2007; 38: 2353-2355.
62. Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008; 39: 317-322.
63. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007; 130: 170-180.
64. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004; 22: 1767-1774.
65. Tombari D, Loubinoux I, Pariente J et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004; 23: 827-839.
66. van Everdingen KJ, van der GJ, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 1783-1790.
67. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1325-1330.
68. von KR, Bourquain H, Bastianello S et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001; 219: 95-100.
69. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126: 2476-2496.
70. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002; 59: 1381-1387.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Klaus Martin Stephan  
St. Mauritius Therapieklinik  
Strümper Str. 111  
40670 Meerbusch  
stephan@stmtk.de