

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin Freie Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor Universitätsprof. Dr. med. Peter
Marx

Zur Genese lakunärer und
nichtlakunärer Hirninfarkte

Inaugural- Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs
Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Isabelle Möbs
aus: Frankfurt/Main

Referent: PD Dr. Henning Mast

Korreferent: Prof. Dr. K.-H. Mauritz

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17.5.2002

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen

1.	Einleitung	7
1.1.	Hintergrund und Stand der Forschung	7
1.1.1.	Lakunare Hirninfarkte	7
1.1.2.	Territoriale Hirninfarkte	8
1.1.3.	Risikofaktoren der Atherosklerose und ihre Rolle bei der Entstehung von Hirninfarkten	9
1.1.4.	Kardiale Emboliequellen und ihre Rolle bei der Entstehung von Hirninfarkten	10
1.1.5.	Lakunare Syndrome	11
1.2.	Hypothesen	13
2.	Patienten und Methoden	14
2.1.	Schlaganfalldatenbanken	14
2.2.	Die Pilotphase der Berliner Schlaganfalldatenbank	14
2.3.	Methodischer Aufbau des zweiten Pilotprojektes	15
2.4.	Dokumentierte Variablen	15
2.5.	Diagnostische Kriterien	16
2.5.1.	Definition der computertomographischen Läsionsmuster	16
2.5.2.	Definition der Risikofaktoren der Atherosklerose	17
2.5.3.	Definition der kardialen Risikofaktoren	18
2.5.4.	Definition der lakunaren und nichtlakunaren Syndrome	18
2.6.	Endpunkte der Verlaufsbeobachtung	18
2.7.	Verlaufsbeobachtung	19
2.8.	Apparative Zusatzuntersuchungen	19
2.8.1.	Kranielle Computertomographie	19
2.8.2.	Konventionelle extrakranielle Dopplersonographie	19
2.8.3.	Transthorakale und transösophageale Echokardiographie	20
2.9.	Statistische Datenauswertung	21
2.9.1.	Statistische Auswertung	21
2.9.2.	Statistische Signifikanz und Datenpräsentation	21
2.9.3.	Statistische Analyse der Assoziation von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis	22
2.9.4.	Statistische Analyse der Assoziation von Zigarettenrauchen mit Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis	23
2.9.5.	Statistische Analyse der Assoziation von kardialen Emboliequellen mit Territorialinfarkten	23
2.9.6.	Validitätsprüfung der klinischen Syndrome	23
3.	Ergebnisse	25
3.1.	Demographische Beschreibungen, Risikofaktoren der Atherosklerose und kardiale Erkrankungen	25
3.2.	Kranielle Computertomographie	26
3.3.	Konventionelle extrakranielle Dopplersonographie	28

3.4.	Kardiale Zusatzuntersuchungen, Elektrokardiographie und Echokardiographie	29
3.5.	Klinische Untersuchungen	31
3.6.	Prüfung der Hypothesen	32
3.6.1.	Assoziation von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis	32
3.6.2.	Assoziation von Zigarettenrauchen mit Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis	36
3.6.3.	Assoziation von kardialen Emboliequellen mit Territorialinfarkten	39
3.6.4.	Validität der klinischen Syndrome	41
4.	Diskussion	43
4.1.	Der Beitrag des zweiten Pilotprojektes zur Erstellung der Berliner Schlaganfalldatenbank	43
4.2.	Demographische Beschreibungen und Risikofaktoren der Atherosklerose	43
4.3.	Kranielle Computertomographie	44
4.4.	Dopplersonographische Befunde	45
4.5.	Kardiale Untersuchungen	45
4.6.	Klinische Syndrome	47
4.7.	Prüfung der Hypothesen	47
4.7.1.	Risikofaktoren der Atherosklerose und ihre Rolle bei der Entstehung von lakunaren und nichtlakunaren Hirninfarkten	47
4.7.1.1.	Arterieller Hypertonus	47
4.7.1.2.	Diabetes mellitus	48
4.7.1.3.	Zigarettenrauchen	50
4.7.1.4.	Hypercholesterinämie	50
4.7.1.5.	Stenosen und Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis	50
4.7.2.	Zigarettenrauchen und seine Rolle bei der Entstehung von Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis	51
4.7.3.	Kardiale Emboliequellen und ihre Rolle bei der Entstehung von lakunaren und nichtlakunaren Hirninfarkten	53
4.7.4.	Validität der klinischen Syndrome	58
4.7.5.	Grenzen der Studie	58
4.8.	Schlußfolgerung	60
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literatur	65
7.	Lebenslauf	72
8.	Danksagung	73

Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1 Demographische Beschreibungen und Prävalenz der Risikofaktoren der Atherosklerose und kardialen Erkrankungen bei 242 Patient.
- Tabelle 2 90 mit Indexereignis assoziierte ischämische Läsionen bei 242 computertomographisch untersuchten Patienten
- Tabelle 3 283 ischämische Läsionen bei 242 computertomographisch untersuchten Patienten.
- Tabelle 4 Nichtlakunare Infarkte bei 242 computertomographisch untersuchten Patienten.
- Tabelle 5 Territorialinfarkte und kombinierte Läsionsmuster bei 242 computertomographisch untersuchten Patienten.
- Tabelle 6 Lakunarinfarkte, Leukoaraiosis und kombinierte Läsionsmuster bei 242 computertomographisch untersuchten Patienten.
- Tabelle 7 Stenosegrade und Okklusionen von 91 Arteriae carotis bei 72 Patienten.
- Tabelle 8 Vorhofflimmern, Herzinfarkt und andere Befunde im EKG(n=169) bei 142 Patienten.
- Tabelle 9 Transthorakale echokardiographisch diagnostizierte Emboliequellen (n=260) bei 137 untersuchten Patienten.
- Tabelle 10 Transösophageale echokardiographisch diagnostizierte Emboliequellen (n=157) bei 80 untersuchten Patienten.
- Tabelle 11 Lakunare Syndrome bei 62 Patienten und nichtlakunare Syndrome bei 119 Patienten.
- Tabelle 12 Ischämische Läsionen bei 62 Patienten mit lakunaren Syndromen.
- Tabelle 13 Ischämische Läsionen bei 119 Patienten mit nichtlakunaren Syndromen.
- Tabelle 14 Ischämische Läsionen bei 61 Patienten mit unklassifizierbaren Syndromen.
- Tabelle 15 Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Hypercholesterinämie, Karotisstenose/-okklusion und kardiale Erkrankungen bei 67 Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 54 Patienten mit Territorialinfarkten.
- Tabelle 16 Arterieller Hypertonus und/oder Diabetes mellitus bei 67 Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 54 Patienten mit Territorialinfarkten.
- Tabelle 17 Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Hypercholesterinämie, Karotisstenose/-okklusion und kardiale Erkrankungen bei 44 Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 54 Patienten mit Territorialinfarkten.

- Tabelle 18 Arterieller Hypertonus und/oder Diabetes mellitus bei 44 Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 54 Patienten mit Territorialinfarkten.
- Tabelle 19 Arterieller Hypertonus und/oder Diabetes mellitus bei 22 Patienten mit singulären Lakunarinfarkten und 54 Patienten mit Territorialinfarkten.
- Tabelle 20 Zigarettenrauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie bei 72 Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis und 156 Patienten mit dopplersonographischem Normalbefund.
- Tabelle 21 Zigarettenrauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und kardiale Erkrankungen bei 36 Patienten mit hämodynamisch wirksamen Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis und 156 Patienten mit dopplersonographischem Normalbefund.
- Tabelle 22 Logistisches Regressionsmodell zur Schätzung des unabhängigen Effektes von Zigarettenrauchen bei 72 Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis. Vergleichsgruppe: 156 Patienten ohne dopplersonographische Veränderungen der Karotiden.
- Tabelle 23 Logistisches Regressionsmodell zur Schätzung des unabhängigen Effektes von Zigarettenrauchen bei 36 Patienten mit hämodynamisch wirksamen Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis. Vergleichsgruppe: 156 Patienten ohne dopplersonographische Veränderungen der Karotiden.
- Tabelle 24 Kardiale Emboliequellen bei 49 echokardiographisch untersuchten Patienten mit Territorialinfarkten und 37 echokardiographisch untersuchten Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis.
- Tabelle 25 Linkskardiale Thromben, Vorhofflimmern und Vegetationen auf linkskardialen Klappen bei 21 echokardiographisch untersuchten Patienten mit Territorialinfarkten und 6 echokardiographisch untersuchten Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis, die eine kardiale Emboliequellen mit hohem Risiko aufwiesen.
- Tabelle 26 Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der lakunaren Syndrome für die Diagnose lakunarer Hirninfarkt im CCT bei 92 Patienten.
- Tabelle 27 Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der lakunaren Syndrome für die Diagnose lakunarer Hirninfarkt im CCT oder CCT-Befund ohne Läsionen bei 147 Patienten.

5. Zusammenfassung

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- I. Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus finden sich häufiger bei Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis.
- II. Zigarettenrauchen ist signifikant mit Stenosen und/oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis assoziiert.
- III. Kardiale Emboliequellen mit hohem Risiko, sogenannte major sources, sind häufiger bei Patienten mit Territorialinfarkten vorzufinden.
- IV. Klinisch diagnostizierte lakunare Syndrome korrelieren mit lakunaren Hirninfarkten im CCT.

Im Zeitraum Mai 1991 bis Oktober 1992 wurden 242 Patienten mit vollständigen klinischen, neuroradiologischen, dopplersonographischen und echokardiographischen Untersuchungsbefunden prospektiv im Rahmen des zweiten Pilotprojektes zur Erstellung der Berliner Schlaganfalldatenbank registriert. Patienten mit den Infarktsubtypen Lakunarinfarkt, Territorialinfarkt und Leukoaraiosis wurden ausgewählt und analysiert.

Alle in dieser Schrift erstellten Hypothesen wurden mit univariaten Analysen getestet. Odds ratio (OR) und Chi-quadrat Test wurden benutzt, um die Häufigkeitsverteilung der kategorischen Variablen auf signifikante Unterschiede zu prüfen. Mit Hilfe des 95% Konfidenzintervalls wurde die Signifikanz der odds ratio getestet. Als signifikant wurde ein $p < 0.05$ angesehen. Um die Unabhängigkeit univariat erhobener signifikanter Ergebnisse von anderen Variablen zu prüfen, wurden diese mit multivariaten Analysen getestet.

Bei 77 Patienten wurden im CCT Territorialinfarkte, bei 71 Lakunarinfarkte und bei 26 eine Leukoaraiosis diagnostiziert. 67 Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis hatten bei vollständiger Dokumentation aller Variablen keine zusätzlichen Territorialinfarkte. Eine weitere Unterteilung der 67 Patienten ergab 44 Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 22 Patienten mit singulären Lakunarinfarkten. Bei einem Patienten mit Lakunarinfarkt konnte keine Zugehörigkeit zu multipel oder singulär gemacht werden. Die Assoziation von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis wurde getestet. Als Vergleichsgruppe dienten 54 reine Territorialinfarkte. Diabetes mellitus war sowohl mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis, als auch mit singulären Lakunarinfarkten signifikant ($p=0,0001$,

p=0,001 und p=0,0001) assoziiert. (Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis: odds ratio 5,0; Konfidenzintervall 2,18-11,60; Diabetes mellitus mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis: odds ratio 4,2; Konfidenzintervall 1,70-10,37; Diabetes mellitus mit singulären Lakunarinfarkten: odds ratio 8,1; Konfidenzintervall 2,66-24,32). Die Assoziation von arteriellem Hypertonus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis, war in unserer Studie nicht signifikant (Arterieller Hypertonus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis: odds ratio 1,6; Konfidenzintervall 0,78-3,33; Arterieller Hypertonus mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis: odds ratio 2,2; Konfidenzintervall 0,99-5,10). Unsere Ergebnisse bestätigen die Analysen der Berliner Schlaganfalldatenbank, die eine signifikante Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis fanden (Mast, 1996). Im Gegensatz hierzu wurde in der Berliner Schlaganfalldatenbank arterieller Hypertonus allerdings signifikant häufiger bei Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis diagnostiziert. Eine signifikante Assoziation von Diabetes mellitus mit singulären Lakunarinfarkten, wie sie in dieser Arbeit gefunden wurde, ist in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Im dopplersonographischen Befund waren bei 72 der 242 Patienten Stenosen oder Verschlüsse und bei 36 Patienten hämodynamisch wirksame Stenosen oder Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis erkennbar. Im Gegensatz hierzu hatten 156 Patienten einen dopplersonographischen Normalbefund. Zigarettenrauchen wurde mit 50% und höhergradigen Karotisstenosen oder Verschlüssen und mit hämodynamisch wirksamen Karotisstenosen oder Verschlüssen assoziiert. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit dopplersonographischem Normalbefund. Eine signifikante Assoziation bestand sowohl zwischen Zigarettenrauchen und 50% und höhergradigen Karotisstenosen oder Verschlüssen als auch zwischen Zigarettenrauchen und hämodynamisch wirksamen Karotisstenosen oder Verschlüssen (50% und höhergradige Stenosen oder Verschlüsse: odds ratio 2,7; Konfidenzintervall 1,51-4,80; hämodynamisch wirksame Stenosen oder Verschlüsse: odds ratio 5,1; Konfidenzintervall 2,34-11,06). Unsere Ergebnisse unterstützen andere Studien, die Zigarettenrauchen als wesentlichen Risikofaktor in der Entstehung symptomatischer und asymptomatischer Stenosen oder Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis identifizieren konnten.

Es wurde die Assoziation zwischen kardialen Emboliequellen und Territorialinfarkten geprüft. Die Vergleichsgruppe bestand diesmal aus Infarktmustern mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis. Die Analyse von kardialen Emboliequellen ergab eine signifikante Assoziation von major sources mit Territorialinfarkten (odds ratio 3,9;

Konfidenzintervall 1,37-10,98). Minor sources waren häufiger bei Patienten mit multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis als bei Patienten mit Territorialinfarkten zu finden. Die Anzahl der Patienten, bei denen sich major sources fanden, war gering. Unsere Daten unterstützen jedoch die Hypothese, daß sogenannte major cardiac sources of embolism häufiger bei Patienten mit Territorialinfarkten vorkommen.

Die Validitätsbestimmung der klinischen Syndrome (lakunar/nicht lakunar) ergab für das Vorhandensein eines frischen oder alten Lakunarininfarktes im CCT folgende Ergebnisse: Sensitivität 44%, Spezifität 77%, positiv prädiktiver Wert 57% und negativ prädiktiver Wert 66%. Wurden Patienten mit CCT ohne Läsion in die Gruppe der Lakunarininfarkte miteinbezogen, so war die Sensitivität 43%, die Spezifität 77%, der positiv prädiktive Wert 77% und der negativ prädiktive Wert 43%. Im zweiten Pilotprojekt wurden lakunare Syndrome mit frischen und alten computertomographisch diagnostizierten Lakunarininfarkten assoziiert. Es fand sich keine schlechte Übereinstimmung zwischen klinischen Syndromen und frischen und alten bildmorphologischen Befunden. Im Gegensatz hierzu beschreiben Studien, die lakunare Syndrome mit frischen computertomographisch diagnostizierten Lakunarininfarkten assoziieren, eine gute Übereinstimmung.

7. Lebenslauf

Am 8. August 1966 wurde ich, Isabelle Möbs, als Tochter der Eltern Günter und Gisela Möbs (geborene Radu) in Frankfurt am Main geboren. 1967 zogen wir nach Bonn-Bad Godesberg, wo ich von 1972-1976 die Grundschule am Heiderhof besuchte. Von 1976-1983 ging ich auf das Clara-Fey Gymnasium in Bonn-Bad Godesberg und wechselte 1983 auf das Friedrich Ebert Gymnasium in Bonn, wo ich 1985 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend studierte ich drei Semester Biologie und Geographie an der Ludwig-Maximilian Universität in München.

1987 wechselte ich in das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, wo ich 1994 meine Vorapprobation als Ärztin im Praktikum erhielt. Von 1994 bis 1996 arbeitete ich als Ärztin im Praktikum in der neurologischen Abteilung des Krankenhauses Neukölln in Berlin (Leiter Prof. Dr. med. H. Glasner).

1996 emigrierte ich mit meinem Ehemann nach Neuseeland, wo ich 1996 das Zertifikat der Educational Commission of Foreign Medical Graduates der Vereinigten Staaten von Amerika und 1997 die Anerkennung als Ärztin in Neuseeland erlangte. Seit Juni 1997 arbeite ich als Registrar im Department of Psychological Medicine, Dunedin Public Hospital, University of Otago in Dunedin, Neuseeland.

8. Danksagung

Herrn PD Dr. Henning Mast danke ich für die Betreuung meiner Arbeit. Weiterhin danke ich Frau Christiane Randel für ihre Hilfe bei der Datenerhebung und Datendokumentation. Frau Liliana Gonzales PhD danke ich für ihre Hilfe bei der Bearbeitung der multiplen Analysen. Zuletzt danke ich Herrn Prof. Dr. Peter Marx für seine Korrektur der Arbeit.

Ich widme diese Arbeit meinem Sohn, Yugen Tamino Miyahara.