

1. Einleitung

1.1. Hintergrund und Stand der Forschung

Hirnininfarkte sind eine große Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. In der nordamerikanischen Mortalitätsstatistik stehen sie an dritter Stelle und sind bei Erwachsenen darüber hinaus eine der häufigsten Ursachen für bleibende Behinderung und Pflegebedürftigkeit. Die Identifikation von modifizierbaren Risikofaktoren zerebraler Ischämie könnte zu gezielteren Bemühungen führen diese Risikofaktoren und damit die Häufigkeit von Hirnininfarkten zu reduzieren.

Anhand bildgebender Verfahren lassen sich Hirnininfarkte meist in lakunare, territoriale oder hämodynamisch induzierte Infarkte einteilen. Hierbei wird davon ausgegangen, daß Territorialinfarkte im wesentlichen durch Embolien aus dem Herzen oder den extra- und intrakraniellen Gefäßen verursacht werden. Bei hämodynamisch induzierten Infarkten führt eine Karotisstenose oder ein Karotisverschluß häufig zu einer Minderversorgung im Bereich zweier angrenzender Versorgungsgebiete (Mohr et al., 1978, Mast et al. 1994, Ringelstein und Weiller, 1990, Wodarz et al., 1981). Im Gegensatz hierzu werden Lakunarininfarkte und Leukoaraiosis mit arteriolosklerotischen Veränderungen kleiner perforierender Arterien assoziiert (Fisher, 1965, 1969, 1982, Mohr, 1982, Mast et al., 1995).

1.1.1. Lakunare Hirnininfarkte

Pierre Marie benutzte als erster Autor 1901 den Begriff 'Lakune'. 1965 veröffentlichte C.M. Fisher eine Studie von 1042 Gehirnen, von denen 114 (11%) 376 Lakunen aufwiesen. Nur zwei seiner Patienten mit Lakunen hatten keinen anamnestisch erhebaren arteriellen Hypertonus. Hieraus entwickelte Fisher die lakunare Hypothese, die besagt, daß Lakunen durch die Kombination von arteriellem Hypertonus und charakteristischen, vaskulären Läsionen kleiner perforierender Marklagerarterien entstehen.

Lakunen wurden ein definiertes Konzept in der zerebrovaskulären Literatur, oft wurde das Synonym 'hypertensive Mikroangiopathie' benutzt (Bogousslavsky et al., 1988). Mit der Zeit wurde die lakunare Hypothese jedoch in Frage gestellt (Millikan und Futrell, 1990). Die enge Assoziation von Lakunen und Hypertonus, wie sie von Fisher beschrieben wurde, konnte nicht bestätigt werden. Millikan und Futrell (1990) vertraten die Auffassung, daß Lakunen nicht ausschließlich durch eine Kombination von Hypertonus und Mikroangiopathie verursacht

werden. Kleine Embolien seien eine häufige Ursache von arteriellen Verschlüssen einer kleinen penetrierenden Arterie und somit von Lakunen. Ihrer Meinung nach sind Lakunen lediglich kleine Hirninfarkte, welche man als solche betrachten sollte.

1988 hypothetisierten Bamford et al., daß der zerebralen Mikroangiopathie (lacunar state) und einzelnen Lakunen durchaus eine unterschiedliche vaskuläre Pathologie zugrunde liegen könne. Neueste Studien gehen von zwei unterschiedlichen lakunaren Subtypen, singulären Lakunarinfarkten und multiplen Lakunarinfarkten, aus (Boiten et al., 1993, Mast et al., 1995). Ihnen liegen wahrscheinlich unterschiedliche Risikofaktoren zugrunde, die zur Entstehung von singulären und multiplen Lakunarinfarkten führen. Metaanalysen und die bisher umfangreichste Stichprobe der Stroke Data Bank ergaben, daß arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus signifikant häufiger bei Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten vorkommen (Mast et al., 1995). Eine signifikante Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und zerebraler Leukoaraiosis wurde ebenfalls beschrieben (Boiten et al., 1993). Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, daß multiple Lakunarinfarkte und/oder Leukoaraiosis einer zerebralen Mikroangiopathie entsprechen, die mit den Risikofaktoren arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus assoziiert sind. Hieraus definiert sich eine neue Entität der zerebralen Mikroangiopathie, die als Kontrollgruppe zur Erforschung anderer Infarktsubtypen dienen kann.

1.1.2. Territoriale Hirninfarkte

Territorialinfarkte sind neben Lakunarinfarkten die häufigste Infarktform und entstehen durch den Verschuß eines der großen hirnversorgenden Gefäße oder deren Äste. Hierbei kommt es im Versorgungsgebiet der verschlossenen Arterie zu einem akuten Untergang von Hirngewebe, welcher entweder partiell, seltener komplett oder rein subkortikal gelegen sein kann (Ringelstein et al., 1985). Es wird angenommen, daß kardiale oder arterioarterielle Embolien die häufigste und lokale Thrombosen eine seltenere Ursache von Territorialinfarkten sind (Mohr und Barnett, 1986, Ringelstein et al., 1989).

Rein subkortikal gelegene Territorialinfarkte bezeichnet man als über 2cm große Infarkte im Bereich der Stammganglien, die alle Abgänge der Arteriae lenticulostriatae betreffen und deshalb auch ausgedehnte Linsenkerninfarkte oder auch große striatokapsuläre Infarkte genannt werden (Ringelstein et al., 1983, Bladin und Berkovic, 1984). Linsenkerninfarkte wurden von Fisher (1965) ursprünglich als 'giant lacunes' beschrieben, was in der Literatur häufig zu Verwirrungen führte. Man geht davon aus, daß Linsenkerninfarkte durch einen atherosklerotischen oder

embolischen Verschuß der Arteria cerebri media oder carotis interna am Abgang der Arteriae lenticulostriatae entstehen. Dabei bleiben kortikale Territorien ausgespart oder werden durch transdurale und transkortikale Anastomosen versorgt (Bladin und Berkovic, 1984).

Ringelstein et al. (1989) postulierten in einer unkontrollierten Studie eine enge Assoziation zwischen kardialen Emboliequellen und Territorialinfarkten, wobei ihre Kriterien kardialer Emboliequellen jedoch nicht den üblichen Einschlußkriterien entsprachen. Mast et al. (1994) konnten in einer prospektiv, kontrollierten Studie erstmals eine signifikante Assoziation zwischen kardialen Emboliequellen mit hohem Risiko, sogenannten major sources, und Territorialinfarkten zeigen.

1.1.3. Risikofaktoren der Atherosklerose und ihre Rolle bei der Entstehung von Hirninfarkten

Die Mehrzahl ischämischer Hirninfarkte ist direkt oder indirekt mit Atherosklerose des Aortenbogens, der supraaortalen Äste und der großen pialen Äste in Verbindung zu bringen. Atherosklerose und/oder Lipohyalinose der intrazerebralen Gefäße verursachen 70-80% aller ischämischen Hirninfarkte. Die Interaktion von Atherosklerose mit anderen Risikofaktoren zerebraler ischämischer Läsionen ist komplex. Es besteht zum Beispiel eine Verbindung zwischen Atherosklerose und kardialen Emboliequellen, denn Koronaratherosklerose ist mit Vorhofflimmern und anderen kardialen Erkrankungen assoziiert, welche die Quelle kardioembolischer Hirninfarkte sein können.

Alter, Hypertonus, Rauchen und Diabetes mellitus sind gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung von Atherosklerose und ischämischen Hirninfarkten (Caplan, 1995). Eine direkte Assoziation zwischen Hypercholesterinämie und Koronaratherosklerose ist ebenfalls erwiesen. Die Rolle, die Fette bei der Entstehung einer zerebralen Atherosklerose spielen, ist dagegen umstritten. Neuere Studien gehen davon aus, daß die Beziehung zwischen Fettstoffwechselstörung und zerebraler Atherosklerose häufig unterschätzt wird. Es wird angenommen, daß Atherosklerose sich zuerst in der Aorta, dann in den Koronarien und zuletzt in den zerebrovaskulären Arterien entwickelt. Es wird deshalb postuliert, daß viele Patienten mit Hypercholesterinämie an ihrer koronaren Herzerkrankung verstorben sind, bevor eine zerebrale Atherosklerose manifest werden kann (Belfante et al., 1994). Es ist erwiesen, daß HDL Cholesterin aus atherosklerotischen Plaques entfernt, und erniedrigte HDL-Spiegel wurden als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Karotisatherosklerose und ischämischen Hirninfarkten identifiziert (Crouse et al., 1987). Interessanterweise erniedrigen geringe Mengen an Alkoholkonsum das Risiko einer Karotisatherosklerose bei Patienten mit TIAs

oder Hirninfarkten (Kiechl et al., 1994a). Hohe Mengen an Alkohol dagegen erhöhen das Risiko eines Hirninfarktes (Gorelick, 1989).

In einer Studie der Mayo Klinik wurden bei Patienten, die sich einer Karotisangiographie unterzogen, Risikofaktoren bestimmt, die für die Entstehung einer Karotisatherosklerose verantwortlich sind. Von allen identifizierten Risikofaktoren zeigte Zigarettenrauchen die stärkste Assoziation. Dabei korrelierten die Jahre, die jemand geraucht hatte, mit dem Grad der Karotisstenoze (Whisnant et al., 1990). Anhand 431 Patienten der Northern Manhattan Stroke Study und 483 Patienten der Berliner Schlaganfalldatenbank konnten Mast et al. (1998) in multivariaten Analysen Rauchen als einzigen Risikofaktor von Karotisstensen über 60% identifizieren.

1.1.4. Kardiale Emboliequellen und ihre Rolle bei der Entstehung von Hirninfarkten

Angaben über Häufigkeit und Ätiopathogenese kardioembolischer Hirninfarkte haben sich in den letzten Jahren drastisch verändert. Bis Anfang der siebziger Jahre machten kardioembolische Hirninfarkte in der Literatur weniger als 10% aller zerebrovaskulären ischämischen Läsionen aus (Caplan, 1995). Im Harvard Stroke Register wurden dagegen wesentlich höhere Zahlen für kardioembolische Hirninfarkte propagiert (Mohr et al., 1978). Mit Einführung der Echokardiographie wurden bei vielen Patienten kardiale Emboliequellen unterschiedlicher Ätiologie erstmals visuell darstellbar. Es wurde festgestellt, daß die Anzahl der kardialen Emboliequellen mit etwa 30% wesentlich höher liegt, als man zuvor vermutet hatte (Cerebral Embolism Task Force, 1989).

Trotz dieser Fortschritte in der kardialen Ultraschallforschung blieb die Rate der gesicherten kardialen Thromben insgesamt niedrig. Sie lag zwischen 2,4% und 11,6% (Hornig et al. 1994, Bogousslavsky et al., 1991). Viele Infarktpatienten, bei denen eine kardioembolische Genese vermutet wurde, hatten in der Echokardiographie keinen Anhalt für einen kardialen Thrombus. Caplan et al. (1995) geben hierfür drei mögliche Gründe an. Erstens werden Emboliequellen häufiger in der transösophagealen, als in der transthorakalen Echokardiographie dargestellt. Zweitens sind Septumdefekte und offene Foramen ovale ohne Kontrastmittel seltener darstellbar. Drittens sind Embolien dynamische Prozesse. Thromben formieren sich und verlassen ihren Ursprungsort, weshalb nach einem kardioembolischen Hirninfarkt in der Echokardiographie häufig kein Thrombus mehr erkennbar ist.

In den letzten Jahren entstanden verschiedene Einteilungen kardialer Emboliequellen. Neue, allgemein gebräuchliche Einteilungen unterscheiden zwei Gruppen, kardiale Emboliequellen

mit hohem Risiko, sogenannte major sources und solche mit mittlerem oder unbestimmtem Risiko, sogenannte minor sources (Adams et al., 1993, Mast et al., 1994). Vorhofflimmern wird zur Gruppe der kardialen Emboliequellen mit hohem Risiko, sogenannten major sources, gerechnet (Cerebral Embolism Task Force, 1986, 1989). Das Risiko eines Hirninfarktes ist bei intermittierendem Vorhofflimmern geringer, als bei chronischem Vorhofflimmern (Caplan, 1995). Vorhofflimmern, als einziger Risikofaktor, hat eine niedrige Rate an assoziierten kardioembolischen Hirninfarkten. Rheumatische Klappenveränderungen, arterieller Hypertonus, vorangegangene Thromboembolie, linksventrikuläre Dysfunktion und Vergrößerung des linken Vorhofes in Verbindung mit Vorhofflimmern erhöhen jedoch das Risiko für einen Hirninfarkt um ein Vielfaches (Aronow et al., 1989). Atriale Myxome, infektiöse Endokarditis, Mitralklappenstenosen mit Vorhofflimmern, Herzklappenprothesen, und vordere transmurale Myokardinfarkte gelten als gesicherte kardiale Emboliequellen und bilden die Gruppe der major sources. Das Embolierisiko bei Mitralklappenprolaps, Klappenkalzifikationen, linksventrikulären Wandveränderungen, Vorhofseptumdefekten, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Mitralklappen- und Aortenklappenveränderungen, offenem Foramen ovale und anderen Septumdefekten ist quantitativ geringer, als das der major sources. Diese potentiellen Emboliequellen werden deshalb als minor sources zusammengefaßt (Mast et al., 1994).

1.1.5. Lakunare Syndrome

C.M. Fisher beschrieb als erster 1965 mehrere klinische lakunare Syndrome. Für zwei Syndrome fand C.M. Fisher in Autopsien im Bereich des Pons ein anatomisches Korrelat. In beiden Fällen handelte es sich um Verschlüsse einer perforierenden Arterie aus der Arteria basilaris (Fisher und Caplan, 1967a).

Seit den Studien Fishers sind in der Literatur bis zu 70 verschiedene lakunare Syndrome erwähnt worden (Fisher, 1991). 1982 beschrieb J. P. Mohr fünf lakunare Syndrome, welche in etwa der klassischen Einteilung entsprechen, die heute international gebräuchlich ist. Diese Einteilung beinhaltet die rein motorische Hemiparese, das rein sensible Hemisyndrom, die sensomotorische Hemiparese, die ataktische Hemiparese und das Dysarthrie und ungeschickte Hand Syndrom. Über den Einfluß von zwei Syndromen, der sensomotorische Hemiparese und dem Dysarthrie und ungeschickte Hand Syndrom, wurde in der Literatur mehrfach diskutiert. In der englischen und amerikanischen Literatur fanden sich gelegentlich Einteilungen lakunarer Syndrome, die nur vier Syndrome voneinander unterschieden. In der englischen Literatur blieb das Dysarthrie und ungeschickte Hand Syndrom unbeachtet (Bamford et al., 1987). In der amerikanischen Literatur hingegen wurde die sensomotorische

Hemiparese nicht zu den lakunaren Syndromen gerechnet (Mohr, 1978).

Ein großer Anteil klinisch lakunarer Syndrome entspricht in bildgebenden Verfahren lakunaren Hirninfarkten. In einer Studie von Boiten und Lodder (1991a) waren lakunare Syndrome mit computertomographisch diagnostizierten lakunaren Hirninfarkten in 95% der Fälle assoziiert. In älteren Studien war die Übereinstimmungen dagegen mit 69% und 34% geringer (Donnan et al., 1982, Bamford et al., 1987). Unter jenen Patienten, bei denen lakunare Syndrome nicht mit lakunaren Hirninfarkten übereinstimmten, fanden sich lakunare Syndrome häufig in Verbindung mit kortikalen Hirninfarkten. Je mehr sich das neurologische Defizit anatomisch auf eine Extremität oder das Gesicht beschränkte und keine Hemianopsie oder eine andere Hemisphärenstörung vorlag, um so wahrscheinlicher handelte es sich um einen kortikalen Hirninfarkt (Fisher, 1965).

Es gibt einige Gründe dafür, warum lakunare Syndrome nicht lakunaren Hirninfarkten entsprechen. Bei Patienten mit Infarkten im Bereich der nichtdominanten Hemisphäre und bei Patienten mit Reinfarkten ist es zum Beispiel besonders schwierig die Diagnose lakunarer oder nichtlakunarer Hirninfarkt zu stellen (Bamford und Warlow, 1988). Intrazerebrale Blutungen können sich klinisch ebenfalls wie ein lakunares Syndrom präsentieren. Hierbei ist das CCT bei der Diagnosenstellung von äußerster Wichtigkeit. Häufig ist im CCT trotz wiederholter Aufnahmen kein Lakunarininfarkt erkennbar. Im NMR findet man dann jedoch oftmals den entsprechenden lakunaren Hirninfarkt (Rothrock et al., 1987).

1.2 Hypothesen

Die folgenden Hypothesen sollten getestet werden:

- I. Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus finden sich häufiger bei Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis.
- II. Zigarettenrauchen ist signifikant mit Stenosen und 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.