

## **2. Patienten und Methoden**

In diesem Kapitel werden Hintergrund und Methodik des zweiten Pilotprojektes zur Erstellung einer Berliner Schlaganfalldatenbank mit klinischer und computertomographischer Diagnostik, der Definition der Risikofaktoren, den apparativen Zusatzuntersuchungen und der statistischen Datenauswertung beschrieben.

### **2.1. Schlaganfalldatenbanken**

Schlaganfallregister bestehen seit Anfang der achtziger Jahre. Lange Zeit bestanden diese Register, ohne daß man sich Gedanken über ihren Sinn und Zweck machte. Im Anschluß an eine Pilotphase erstellte das National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke erstmals eine umfassende Beschreibung über Hintergrund, Aufbau und Methodik des Projektes und die eingetragenen Patienten. Hauptkriterien und Ziele der Stroke Data Bank wurden definiert (Foulkes et al., 1988). Sie bildeten die Grundlage für die Entwicklung der Berliner Schlaganfalldatenbank.

Schlaganfalldatenbanken bieten Vorteile gegenüber Fall-Kontrollstudien und epidemiologischen Studien. Die organisierte Sammlung von Daten über Patienten, die sich einer großen Anzahl von komplexen Untersuchungen innerhalb eines begrenzten Zeitraumes unterziehen, können einen detaillierteren Einblick in die Pathophysiologie, Ätiopathogenese und Symptomatologie von Schlaganfällen schaffen (Brainin, 1994).

### **2.2. Die Pilotphase der Berliner Schlaganfalldatenbank**

Die Pilotphase zur Erstellung einer Berliner Schlaganfalldatenbank am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin gliederte sich in zwei Projekte. Im Zeitraum von Mai 1991 bis Oktober 1992 wurden 300 Patienten im zweiten Pilotprojekt registriert. Ziel der Pilotprojekte war es, den organisatorischen Aufbau zu prüfen, geeignete Dokumentationsbögen zu entwerfen, Interrater Variationen zu erkennen und geeignete PC-gestützte Datendokumentation und Datenverarbeitung zu entwickeln. Um die Ergebnisse der Pilotprojekte auch auf andere Studienkollektive übertragen zu können, war eine der Pilotphase vorausgehende Definition der zugrunde liegenden diagnostischen Kriterien, der Studienkohorten, der Endpunkte der Verlaufsbeobachtung, der Verlaufsbeobachtung selbst und der statistischen Datenverarbeitung notwendig.

### **2.3. Methodischer Aufbau des zweiten Pilotprojektes**

In das zweite Pilotprojekt wurden asymptomatische Patienten mit Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis und symptomatische Patienten mit Anzeichen eines zerebralen ischämischen Ereignisses konsekutiv und prospektiv aufgenommen. Hierbei handelte es sich um stationäre und ambulante Patienten der neurologischen Abteilung und neurologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, die entweder über die Notaufnahme des Hauses oder gelegentlich von niedergelassenen Ärzten direkt überwiesen wurden.

Das Universitätsklinikum ist ein Krankenhaus der Primärversorgung mit einem Einzugsgebiet von 250.000 Einwohnern im Süden Berlins. Im Rahmen eines krankenhausbasierenden Patientenkollektives kann ein gewisser Auswahlfehler (selection bias) nicht ausgeschlossen werden, da einige Patienten bereits vor Aufnahme versterben und andere aufgrund des geringen Defizits keine medizinische Hilfe beanspruchen (Ellenberg, 1994). Dieser Fehler ist jedoch bei guter medizinischer Betreuung und einer schnellen medizinischen Erstversorgung als relativ gering anzusehen. Um diesen Auswahlfehler zu verringern, wurden Patienten, die aus anderen Krankenhäusern mit Sekundär- und Tertiärversorgung überwiesen wurden, nicht in die Studie aufgenommen.

Einschlußereignis, Einschlußzeitpunkt, Einschlußort und Langzeitbeobachtung wurden genau definiert (Mast, 1996). Dabei verschafften sich die Doktoranden und der Leiter des Projektes täglich einen Überblick über die neu aufgenommenen Patienten in der Notaufnahme, den neurologischen Stationen und der neurologischen Poliklinik. Patienten, die ein aktuelles ischämisches Ereignis innerhalb der letzten sieben Tage erlebt hatten, wurden in das Register aufgenommen. Einschlußzeitpunkt war das Datum des Studieneinschlusses.

### **2.4. Dokumentierte Variablen**

Die Patienten wurden von den Doktoranden und dem Leiter der Studie in zuvor getesteten und standardisierten Dokumentationsbögen konsekutiv entsprechend dem Aufnahmedatum nummeriert.

Informationen über Alter, Geschlecht, Indexereignis, frühere ischämische Ereignisse, Risikofaktoren der Atherosklerose und Untersuchungsbefunde wurden registriert. Computertomographische Befunde, Ergebnisse der apparativen Zusatzuntersuchungen (Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Gefäße, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, Elektrokardiographie) und laborchemische Untersuchungen wurden im Verlauf eingetragen. Anamnese und körperliche Untersuchung

wurden von Neurologen des Universitätsklinikums Benjamin Franklin erhoben. Die CCTs wurden von zwei Neurologen unabhängig doppelblind ausgewertet (Dr. Koennike und der Leiter des Projektes Dr. Mast). Ergebnisse, die die Untersucher unterschiedlich bewerteten, wurden nochmals überprüft. Die erhaltenen Daten wurden von Herrn Dr. Schumacher in das computergestützte Datenbankprogramm FOXPRO eingegeben und von der Autorin mit Hilfe der Statistikprogramme EXCEL, SYSTAT und MINITAB statistisch ausgewertet.

## **2.5. Diagnostische Kriterien**

Im folgenden werden die diagnostischen Kriterien der computertomographischen Befunde, der kardialen und atherosklerotischen Risikofaktoren und der klinischen Syndrome definiert.

### **2.5.1. Definition der computertomographischen Läsionsmuster**

Die Diagnose eines Schlaganfalles wurde gestellt, wenn sich plötzlich ein fokales neurologisches Defizit entwickelte, welches länger als 24 Stunden anhielt oder zum Tode führte und keine andere Ursache erkennbar war (Foulkes et al., 1988, Ricci et al., 1994). Dauerte dieses Defizit weniger als 24 Stunden, wurde die Diagnose einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) gestellt. Mittels eines Computertomogramms konnten ischämische von hämorrhagischen Läsionen unterschieden werden.

Computertomographische Befunde wurden in lakunare Hirninfarkte, territoriale Hirninfarkte, hämodynamisch induzierte Infarkte und periventrikuläre Marklagerhypodensitäten, auch Leukoaraiosis genannt, eingeteilt (Ringelstein und Weiler, 1990, Mast, 1996).

Lakunare Hirninfarkte werden als kleine, tiefe Infarkte mit einem maximalen Durchmesser von 2 cm definiert, die bevorzugt in den Stammganglien, im Hirnstamm und gelegentlich im Marklager vorkommen. Die meisten dieser Gebiete werden von den Arteriae lenticulostriatae, welche im Versorgungsgebiet der Arteriae carotis liegen, und den Arteriae thalamoperforantes und paramediani, welche sich im Versorgungsbereich der Arteria basilaris befinden, ernährt. Multiple Lakunarinfarkte werden als zwei oder mehrere bilateral gelegene lakunare Hirninfarkte definiert. Periventrikulär gelegene Hypodensitäten des Marklagers werden unter dem Begriff Leukoaraiosis zusammengefaßt.

Territorialinfarkte entsprechen rein kortikalen und kortikosubkortikalen Hypodensitäten, die im Versorgungsgebiet einer der pialen Arterien liegen. Rein subkortikal gelegene Territorialinfarkte größer 2 cm, die sich im Bereich der

Stammganglien befinden und alle Abgänge der Arteriae lenticulostriatae betreffen, werden ausgedehnte Linsenkerninfarkte oder auch große striatokapsuläre Infarkte genannt (Ringelstein et al., 1983, Bladin und Berkovic, 1984).

Hämodynamisch induzierte Infarkte lassen sich in Grenzzoneninfarkte und Endstrominfarkte unterteilen. Grenzzoneninfarkte betreffen die frontoparasagittalen oder temporoparietookzipitalen kortikosubkortikalen Grenzzonen, jeweils zwischen zwei pialen Arterien. Endstrominfarkte hingegen sind über 2 cm große Läsionen, die streng subkortikal im Marklager oder periventrikulär in der Corona radiata liegen (Ringelstein et al., 1985).

Die Kriterien für einen frischen nichtlakunaren Hirninfarkt waren Auslöschung und Schwellung mit Zeichen von Druck auf das umgebene Gewebe oder die Ventrikel (effacement und raumfordernder Effekt). Scharf begrenzte nichtlakunare Hirninfarkte mit ventrikulären Erweiterungen zur Läsion hin wurden als alt bezeichnet.

Die CCTs wurden von zwei Neurologen unabhängig doppelblind ausgewertet (Dr. Koennike und dem Leiter der Studie PD Dr. Mast). Ergebnisse, die die Untersucher unterschiedlich bewerteten, wurden nochmals überprüft. Einige Patienten hatten multiple Infarkte mit zum Teil unterschiedlichen Infarktmustern, sodaß ein Patient mehrere Infarktsubtypen aufweisen konnte. Seite, Anzahl und Alter der Infarkte wurden ebenfalls dokumentiert.

### **2.5.2. Definition der Risikofaktoren der Atherosklerose**

Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Zigarettenrauchen gelten als Risikofaktoren der Atherosklerose.

Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie wurden dokumentiert, wenn aus der Anamnese oder aus den Krankenakten ersichtlich war, daß vorbehandelnde Ärzte eine oder mehrere dieser Diagnosen in der Vergangenheit bereits einmal gestellt hatten. Ein während des stationären Aufenthaltes persistierender Blutdruck über 160/95 mmHg wurde ebenfalls als arterieller Hypertonus gewertet. Dementsprechend wurden wiederholte Nüchternblutzuckerwerte über 100 mg/dl (entspricht 5,68 mMol/l) als Diabetes mellitus und wiederholte Cholesterinwerte über 250 mg/dl (entspricht 6,5 mMol/l) als Hypercholesterinämie bezeichnet.

Zigarettenrauchen wurde als Risikofaktor gewertet, wenn aus der Anamnese oder den Krankenakten hervorging, daß der Patient während der letzten fünf Jahren geraucht hatte. Patienten, die nie oder nur gelegentlich einzelne Zigaretten geraucht hatten, wurden als Nichtraucher gewertet. Solche die zwar zuvor, in den letzten fünf Jahren jedoch nicht geraucht hatten, wurden

ebenfalls als Nichtraucher dokumentiert, da erwiesen ist, daß nach fünf Jahren das Hirninfarkttrisiko eines ehemaligen Rauchers dem eines Nichtrauchers entspricht (Wolf et al., 1988, Shinton und Breever, 1989).

### **2.5.3. Definition der kardialen Risikofaktoren**

Kardiale Risikofaktoren für Hirninfarkte schließen Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Klappenfehler ein. Vorhofflimmern wurde in kontinuierlich und intermittierend unterteilt, in der statistischen Auswertung jedoch nicht voneinander unterschieden. Wurde im EKG bei Aufnahme eine anhaltende absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern diagnostiziert, so wurde kontinuierliches Vorhofflimmern dokumentiert. Gab es anamnestisch oder anhand von Krankenakten Hinweise auf ein intermittierendes Vorhofflimmern, wurde zusätzlich ein 24 Stunden Holter-EKG durchgeführt. Fanden sich entsprechende Veränderungen im 24 Stunden-Holter EKG, galt die Diagnose intermittierendes Vorhofflimmern als bestätigt. Alte Herzinfarkte, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Klappenfehler wurden anamnestisch, durch schriftliche Unterlagen oder durch entsprechende Veränderungen im Aufnahme-EKG diagnostiziert. Patienten mit frischen Herzinfarkten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da sie auf kardiologischen Stationen behandelt wurden.

### **2.5.4. Definition der lakunaren und nichtlakunaren Syndrome**

Die Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes von Neurologen und dem Leiter des Projektes untersucht und im Rahmen der Dokumentation für das zweite Pilotprojekt entweder einem lakunaren oder einem nichtlakunaren Syndrom zugeordnet. Die Diagnose eines lakunaren Syndromes wurde gestellt, wenn eines der klassischen fünf lakunaren Syndrome vorlag. Bei den fünf klassischen lakunaren Syndromen handelt es sich um die rein motorische Hemiparese, das rein sensible Hemisyndrom, die sensomotorische Hemiparese, die ataktische Hemiparese und das Dysarthrie und ungeschickte Hand Syndrom. Im Gegensatz hierzu wurde die Diagnose nichtlakunares Syndrom bei zusätzlichen Störungen höherer kortikaler Funktionen wie Aphasie, Neglekt, anderen neuropsychologischen Defiziten oder Gesichtsfeldausfällen gestellt.

### **2.6. Endpunkte der Verlaufsbeobachtung**

Die Endpunkte der Verlaufsbeobachtung entsprachen denen der Berliner Schlaganfalldatenbank (Mast, 1996). Es handelte sich um alle zerebrovaskulären Ereignisse, ischämisch oder

nichtischämisch, andere, nicht zerebrale, vaskuläre ischämische Störungen und Todesfälle.

## **2.7. Verlaufsbeobachtung**

Die Verlaufsbeobachtung erfolgte im Rahmen einer ambulanten poliklinischen Nachsorge mittels Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung durch drei benannte Neurologen. Falls eine persönliche Vorstellung nicht möglich war, wurden Erkundungen anhand eines strukturierten Datenbogens telefonisch oder postalisch eingeholt. Führte dies ebenfalls nicht zu den erwünschten Informationen, wurden Angehörige, der Hausarzt oder die Einwohnermeldeämter befragt (Mast, 1996).

## **2.8. Apparative Zusatzuntersuchungen**

Zu den apparativen Zusatzuntersuchungen zählten die kranielle Computertomographie, die konventionelle extrakranielle Dopplersonographie, die transthorakale und transösophageale Echokardiographie und die Elektrokardiographie.

### **2.8.1. Kranielle Computertomographie**

Die computertomographischen Aufnahmen wurden mittels eines Siemens-Somatom DRG oder DRH mit einer Schichtdicke von 8 mm, ausgehend von der Hirnbasis bis zum Hirnscheitel, durchgeführt. Der Mean der Aufnahmen lag bei 40 HE, das Fenster hatte einen Umfang von 90 HE. Die Untersuchungen wurden in der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin gemacht und in der Regel bereits bei der Aufnahme des Patienten durch den untersuchenden Neurologen veranlaßt. Im Falle eines normalen CCTs und einer anhaltenden Symptomatik wurde in den folgenden Tagen ein weiteres CCT in Auftrag gegeben.

### **2.8.2. Konventionelle extrakranielle Dopplersonographie**

Die continuous-wave-Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Gefäße wurde von geschulten Neurologen und dem Leiter des Projektes durchgeführt. Ein EME TC 2000S Sonographiegerät wurde verwendet, wobei der Schallkopf für die direkte Dopplersonographie der Arteria carotis am Hals eine Sendefrequenz von 4 MHz, der für die indirekte Dopplersonographie der Endäste der Arteria ophthalmica am Auge eine Sendefrequenz von 8 MHz hatte. Die erhobenen dopplersonographischen Ergebnisse wurden nach Lokalisation (Gefäß und Seite) und Stenosegrad in die Dokumentationsbögen eingegeben. Es wurden unilateral rechte und linke und bilaterale Veränderungen dokumentiert.

Die dopplersonographische Einteilung von Stenosen und Verschlüssen an den Karotiden erfolgte gemäß den Kriterien von Büdingen et al. (1982):

**Leichtgradige** Stenosen (Lumeneinengung ca. 50-60%): Umschriebene Strömungsbeschleunigung, poststenotisch keine Turbulenzen. Die indirekten Befunde an den Arteria carotis communis und supratrochlearis sind normal.

**Mittelgradige** Stenosen (Lumeneinengung ca. 70%): Umschriebene Strömungsbeschleunigung mit poststenotischen Turbulenzen, die über eine längere Strecke verfolgt werden können.

**Hämodynamisch wirksame** Stenosen (Lumeneinengung von mehr als 80%): Strömungsbeschleunigung mit poststenotischen Turbulenzen und einer diagnostisch verwertbaren Seitendifferenz der Pulscurven der Arteria carotis communis mit Verminderung der diastolischen und meist auch systolischen Strömungsgeschwindigkeit. Es findet sich häufig eine retrograde Durchströmung der Arteria supratrochlearis und ophthalmica.

**Subtotale** Stenosen: Das Stenosesignal ist akustisch oft nur als entferntes Zischen wahrnehmbar, ähnlich dem Geräusch einer venösen Strömung. Die poststenotische Strömungsgeschwindigkeit ist, verglichen mit der Gegenseite, deutlich vermindert.

**Verschuß:** Im Halsbereich ist kein Strömungssignal der Arteria carotis interna darstellbar. Es kommt zu einer retrograden Strömungsrichtung der Arteria supratrochlearis und Arteria ophthalmica.

### 2.8.3. Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

M-mode und 2D transthorakale echokardiographische Untersuchungen wurden mit einem Toshiba SSH-160-A Ultraschallgerät und einer 2,5 MHz Sonde durchgeführt. Kardiologen des Universitätsklinikums Benjamin Franklin untersuchten die Patienten zuerst in Rücken- und dann in linker Halbseitenlage. Entsprechend den Richtlinien der American Society of Echocardiography (1980) wurden mittels parasternaler Längsachse, parasternaler kurzen Achse des linken Ventrikels, apikalem Vierkammer- und Zweikammerblick Kammergrößen, Dicke der Ventrikelwände und Bewegungsstörungen bestimmt. Vorhofseptumdefekte können über den apikalen Vierkammerblick gut dargestellt werden. Die Diagnose linksapikaler oder linksventrikulärer Thrombus wurde gestellt, wenn eine hervortretende und/oder mobile Masse dargestellt wurde.

Die transösophageale echokardiographische Untersuchung wurde mit einem Toshiba SSH 160A Gerät und einer 3.75 MHz Sonde von Kardiologen des Universitätsklinikums Benjamin Franklin durchgeführt. Die Befunde wurden auf einem Panasonic 7200 VHS-S Videorecorder aufgezeichnet und von zwei unabhängigen Kardiologen des Universitätsklinikums Benjamin Franklin beurteilt. Linksapikale und linksventrikuläre Thromben wurden als hervortretende und/oder mobile Massen definiert. Ein

Mitralklappenprolaps im Vierkammerblick wurde diagnostiziert, wenn ein oder beide Blätter der Mitralklappe sich mindestens 3 mm in den linken Vorhof hinter die Klappenebene vorwölbten. Shunts zwischen beiden Vorhöfen wurden über die Obere-Ösophaguslage dargestellt. Ein unbewegliches interatriales Septum mit einer Basisweite von mindestens 1,5 cm oder einer Ausbuchtung von mindestens 1,1 cm in den linken oder rechten Vorhof wurde als atriales Septumaneurysma oder Vorhofseptumdefekt bezeichnet. Für die Darstellung eines offenen Foramen ovale oder anderer Vorhofseptumdefekte wurden 2-10 ml einer 5%igen Lösung Oxipolygelatine intravenös appliziert. Zeigten sich Mikroblasen im linken Vorhof, war dies ein Zeichen für ein offenes Foramen ovale oder einen anderen Vorhofseptumdefekt.

Die erhobenen Ergebnisse wurden direkt von den Originalbefunden in die Dokumentationsbögen des Pilotprojektes übertragen. Entsprechend neuerer Klassifikationen (Mast et al., 1994, Adams et al., 1993) wurden linkskardiale Thromben, Vorhofmyxome, Vegetationen auf linkskardialen Herzklappen und Vorhofflimmern als kardiale Emboliequelle mit hohem Risiko, sogenannte major sources, definiert. Linksatriale und linksventrikuläre Vergrößerung, Klappenvitien, Wandbewegungsstörungen, Mitralklappenprolaps, Mitralklappenverkalkung, offenes Foramen ovale, Vorhofseptumaneurysma, linksatriale Dilatation, Shunts und dilatative Kardiomyopathie wurden als kardiale Emboliequellen mit unbestimmtem Risiko, sogenannte minor sources, angesehen.

## **2.9. Statistische Datenauswertung**

### **2.9.1. Statistische Auswertung**

Mit Hilfe der Statistikprogramme SYSTAT, EXCEL und MINITAB wurden die Daten analysiert, nachdem ich die Daten aus FOXPRO Datensätzen übertragen hatte. Univariate Analysen führte ich mittels SYSTAT durch. Odds ratio und Konfidenzintervalle berechnete ich mittels EXCEL. Frau Liliana Gonzales PhD half mir bei der Berechnung und Interpretation der logistischen Regressionsanalysen.

### **2.9.2. Statistische Signifikanz und Datenpräsentation**

Die odds ratio (OR) diente ursprünglich der Analyse von Fall-Kontroll Studien und der Analyse von therapeutischen Interventionsstudien. Seit einiger Zeit wird sie jedoch auch für die Auswertung deskriptiver Studien benutzt. Richtung und Ausmaß der Assoziation können ermittelt werden. Eine ratio von größer 1 bedeutet eine positive Assoziation, während ein ratio kleiner 1 eine negative Assoziation anzeigt. Bei einer ratio



von 1 besteht keine Assoziation. Die statistische Signifikanz der odds ratio wird mittels des 95% Konfidenzintervalls geprüft. Unter Voraussetzung einer Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 5% ist ein Ergebnis dann als signifikant zu interpretieren, wenn die Zahl 1 nicht innerhalb des Konfidenzintervalles liegt. Beinhaltet das Intervall die Zahl 1, so besteht keine Signifikanz. Das 95% Konfidenzintervall bietet die Möglichkeit den Grad der Unsicherheit zu beurteilen. Ein weites Intervall (z.B. 1,8-16,2) bedeutet einen hohen Grad an Unsicherheit. Es besteht sowohl die Möglichkeit einer sehr schwachen Assoziation von 1,8, als auch die einer sehr starken Assoziation von 16,2. Enge Konfidenzintervalle werden deshalb bevorzugt, da ihre Ergebnisse genauere Aussagen zulassen (Sandercock, 1989).

Alle in dieser Schrift erstellten Hypothesen wurden zunächst mit univariaten Analysen getestet. Alle analysierten Variablen waren kategorischer (in diesem Fall dichotom z.B. ja/nein, männlich/weiblich) Natur. Die Präsentation der einzigen kontinuierlichen Variable Alter erfolgte anhand von Mittelwert, Range und Standardabweichung. Mittels odds ratio (OR) und Chi-quadrat Test wurde die Häufigkeitsverteilung der kategorischen Variablen auf signifikante Unterschiede geprüft. Mit Hilfe des 95% Konfidenzintervalls wurde die Signifikanz der odds ratio innerhalb der Vierfeldertafel auf dem 5% Niveau getestet. Enthielt eine der Zellen der Vierfeldertafel eine Zahl kleiner 5, wurde anstelle des Chi-quadrat Tests der Fisher exact Test angewendet. Die odds ratio wurde bis auf eine Stelle, das Konfidenzintervall bis auf zwei Stellen und das p des Chi-quadrat Tests bis auf drei Stellen hinter dem Komma aufgezeichnet.

Um die Unabhängigkeit univariat erhobener signifikanter Ergebnisse von anderen Variablen zu prüfen, wurden diese mit multivariaten Analysen getestet. Hierfür wurden logistische Regressionsmodelle formuliert und durchgeführt. Ein definierter Satz von unabhängigen Variablen wurde vorprogrammiert. "Stepwise logistic regression analyses" wurden nicht verwendet. Alle multivariaten Analysen wurden von einer unabhängigen Datenanalytikerin (L. Gonzales PhD) überprüft.

### **2.9.3. Statistische Analyse der Assoziation von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis**

Die Assoziation von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis wurde untersucht. Reine Territorialinfarkte dienten als Vergleichsgruppe, da ihre Größe eine zerebrale Mikroangiopathie ausschließt und sie sich zahlenmäßig gut als Vergleichsgruppe eignen. In einer weiteren Analyse wurde die Gruppe der Lakunarinfarkte und/oder Leukoaraiosis in multiple Lakunarinfarkte und/oder Leukoaraiosis

und in singuläre Lakunarinfarkte unterteilt. Auf diese Weise entstanden drei Gruppen Lakunarinfarkte und/ oder Leukoaraiosis, multiple Lakunarinfarkte und/oder Leukoaraiosis und singuläre Lakunarinfarkte. Die Assoziation von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit diesen lakunaren Infarktsubtypen wurde bestimmt.

#### **2.9.4. Statistische Analyse der Assoziation von Zigarettenrauchen mit Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis**

In den univariaten Analysen wurde in einer ersten Analyse die Assoziation der unabhängigen Variablen Zigarettenrauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und kardiale Erkrankungen mit allen Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis untersucht. In einer zweiten Analyse wurde die Assoziation mit hämodynamisch wirksamen Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis berechnet. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten, bei denen sich in den dopplersonographischen Untersuchungen Normalbefunde an den Karotiden gezeigt hatten. Aufgrund der Assoziation mit allgemeiner Makroangiopathie wurden kardiale Erkrankungen mit in die Analyse einbezogen.

Es wurden zwei logistische Regressionsmodelle, das erste für alle Stenosen oder Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis und das zweite für hämodynamisch wirksame Stenosen oder Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis, erstellt. Beide Modelle enthielten die unabhängigen Variablen Zigarettenrauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie.

#### **2.9.5. Statistische Analyse der Assoziation von kardialen Emboliequellen mit Territorialinfarkten**

Alle kardialen Emboliequellen wurden in solche mit hohem Risiko, sogenannte major sources, und solche mit unbestimmtem Risiko, sogenannte minor sources, unterteilt. Kardiale Emboliequellen mit hohem Risiko beinhalteten linkskardiale Thromben, Vorhofflimmern, Vorhofmyxome und Vegetationen auf linkskardialen Klappen. Die Assoziation aller kardialen Emboliequellen, der kardialen Emboliequellen mit hohem Risiko und der mit unbestimmtem Risiko wurde mit reinen Territorialinfarkten bestimmt. In einem weiteren Schritt wurde die Assoziation jeder einzelnen kardialen Emboliequelle mit hohem Risiko mit reinen Territorialinfarkten berechnet. Als Vergleichsgruppe eigneten sich multiple Lakunarinfarkte und/oder Leukoaraiosis, aufgrund ihrer hypothetisierten andersartigen Pathogenese, besonders gut.

### 2.9.6. Validitätsprüfung der klinischen Syndrome

Die Validität eines Testes beschreibt, ob ein Test (hier die klinische Diagnostik eines lakunaren Syndromes) tatsächlich das Vorhandensein einer Krankheit (also das eines lakunaren Hirninfarktes) erfaßt. Die Validität beinhaltet zwei Komponenten, die Sensitivität und die Spezifität. Sensitivität in diesem Fall ist die Fähigkeit unter den Patienten mit der Diagnose lakunarer Hirninfarkt diejenigen korrekt zu identifizieren, die ein lakunares Syndrom aufweisen. Spezifität hingegen ist die Fähigkeit unter den Patienten mit der Diagnose nichtlakunarer Hirninfarkt diejenigen zu bestimmen, die ein nichtlakunares Syndrom haben. Der positiv prädiktive Wert ist die Fähigkeit eines Testes d.h. der klinischen Diagnose lakunares Syndrom das Vorhandensein eines lakunaren Hirninfarktes vorherzusagen. Der negativ prädiktive Wert berechnet hingegen die Fähigkeit eines Testes d.h. der klinischen Diagnose nichtlakunares Syndrom die Patienten mit nichtlakunaren Hirninfarkten zu identifizieren (Mausner, 1985).