

4. Diskussion

4.1. Der Beitrag des zweiten Pilotprojektes zur Erstellung der Berliner Schlaganfalldatenbank

Die Berliner Schlaganfalldatenbank ist ein prospektiv erstelltes Schlaganfallregister, in welches mittlerweile über 600 Patienten aufgenommen worden sind. Anhand der Analyse von 545 Patienten konnte gezeigt werden, daß die Berliner Schlaganfalldatenbank den Kriterien anderer Register entspricht und als repräsentativ anzusehen ist (Mast, 1996). Entscheidende Kriterien der Repräsentativität der Stichprobe waren Alters- und Geschlechtsverteilung, Risikofaktoren der Atherosklerose, Herzerkrankungen und Infarktsubtypen (Mast, 1996).

Zwei Pilotprojekte gingen der Erstellung der Berliner Schlaganfalldatenbank voraus. Das zweite Pilotprojekt enthielt 300 Patienten, von denen 242 in die Analyse dieser Schrift aufgenommen wurden. Das weite Spektrum an klinischen und apparativen Untersuchungen entsprach dem anderer Register und Studien.

4.2. Demographische Beschreibungen und Risikofaktoren der Atherosklerose

Im folgenden sollen die Ergebnisse von Alter, Geschlecht, kardialen Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Atherosklerose des zweiten Pilotprojektes mit denen der Berliner Schlaganfalldatenbank, der Stroke Data Bank des National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS), des Havard Cooperative Stroke Registers, des Oxfordshire Community Stroke Projekts und des Lausanne Stroke Registers verglichen werden.

Das mittlere Alter dieser Studie ist als repräsentativ anzusehen. In der Berliner Schlaganfalldatenbank (Mast, 1996), in der Stroke Data Bank (Foulkes et al., 1988) und in unserer Studie waren die Patienten im Durchschnitt 65 Jahre alt. Im Lausanne Stroke Register (Bogousslavsky et al., 1988) war das mittlere Alter mit 61 Jahren etwas geringer, wobei jedoch nur Patienten mit erstem Infarkt ereignis eingeschlossen wurden. Frauen wurden im zweiten Pilotprojekt und in der Berliner Schlaganfalldatenbank (Mast, 1996) mit jeweils 41% und im Lausanne Stroke Register (Bogousslavsky et al., 1988) mit 38,5% seltener, in der Stroke Data Bank (Foulkes et al., 1988) und im Oxfordshire Community Projekt (Bamford und Warlow, 1988) mit jeweils 53% Frauen häufiger als Männer registriert. In unserer Studie war arterieller Hypertonus der am häufigsten erhobene Risikofaktor. Mit 56% lag arterieller Hypertonus im Bereich anderer Schlaganfallregister (52% und 67%) und seine Häufigkeit

ist als repräsentativ anzusehen. Der Anteil an Patienten, bei denen Diabetes mellitus erhoben wurde, ist in unserer Studie mit 31% hoch. In anderen Registern wurde bei 15-26% der Patienten Diabetes mellitus erhoben. Mit 12% lag Vorhofflimmern in unserer Studie im Rahmen anderer Studien, welche zwischen 10 und 18% registrierten. Die Anzahl an Patienten, die rauchten oder andere Herzerkrankungen aufwiesen, entsprach in unserer Studie ebenfalls in etwa der der Berliner Schlaganfalldatenbank und der anderer Schlaganfalldatenbanken. Die Angaben für Hypercholesterinämie sind in der Literatur sehr uneinheitlich. Bei 40% der Patienten der Berliner Schlaganfalldatenbank und bei 17% der Patienten des Lausanne Stroke Registers wurde eine Hypercholesterinämie gefunden. Der Anteil dieser Studie lag mit 24% im Bereich der anderer Studien. Ursachen für unterschiedliche Häufigkeit von Risikofaktoren liegen in einer enger oder weiter gefaßten Definition. Im allgemeinen ist jedoch festzustellen, daß die erhobenen Häufigkeiten der Risikofaktoren des zweiten Berliner Pilotprojektes nicht wesentlich von den Häufigkeiten der erwähnten Schlaganfalldatenbanken abweichen. Die Ergebnisse des zweiten Pilotprojektes liefern somit einen Beitrag zur Erforschung der Pathogenese zerebraler ischämischer Läsionen und können auf die Gesamtheit der Patienten mit ischämischen Hirninfarkten übertragen werden. Sie sind also als repräsentativ anzusehen.

4.3. Kranielle Computertomographie

Die Einteilung von Infarktsubtypen ist in den erwähnten Schlaganfalldatenbanken uneinheitlich. Ein direkter Vergleich läßt sich lediglich mit den Ergebnissen der Berliner Schlaganfalldatenbank, dem ersten Pilotprojekt und der Aachener Studie von Ringelstein et al. (1985) machen, da in diesen Studien Infarktsubtypen ebenfalls anhand der computertomographischen Befunde beurteilt wurden. Sowohl in der Berliner Schlaganfalldatenbank, als auch in den beiden Pilotprojekten waren Territorialinfarkte die am häufigsten erhobenen ischämischen Läsionen. 32% unserer Patienten wiesen Territorialinfarkte auf. Im Vergleich hierzu waren es 25% im ersten Pilotprojekt (Heinsius, 1991) und 30% in der Berliner Schlaganfalldatenbank (Mast, 1996). Zweithäufigstes Infarktmuster waren Lakunarinfarkte. Mit 29% lag der Anteil ebenfalls im Bereich der anderen Studien, erstes Pilotprojekt 18% und Berliner Schlaganfalldatenbank 29%. In das erste Pilotprojektes wurden 19 Patienten mit Territorialinfarkten und zusätzlichen anderen Infarktsubtypen nicht eingeschlossen. In der Berliner Schlaganfalldatenbank überstieg die Gesamtzahl aller Infarktsubtypen die Anzahl der aufgenommenen Patienten. In der Studie von Ringelstein et al. (1985) wurden Lakunarinfarkte im Gegensatz zu den Berliner Studien mit 34% häufiger als Territorialinfarkte mit 30% erhoben. Normale CCT-Befunde wurden jedoch nicht in die tabellarische Darstellung

miteinbezogen. Unter Berücksichtigung der normalen CCT-Befunde, die in den Darstellungen unserer Studie enthalten sind, ergäben sich bei Ringelstein et al. (1985) geringere Zahlen für Lakunarinfarkte und Territorialinfarkte. Hieraus läßt sich folgern, daß unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Einschlusskriterien sich die Häufigkeiten von Territorialinfarkten und Lakunarinfarkten in den erwähnten Studien ähneln.

4.4. Dopplersonographische Befunde

Im Lausanne Stroke Register (Bogousslavsky et al., 1988) fand sich bei 41% der Patienten in der extrakraniellen Dopplersonographie eine Karotisstenose oder ein Verschuß. Von diesen waren 33% ipsilateral und 8% kontralateral. Eine Studie dreier deutscher Schlaganfalldatenbanken (Hornig et al., 1994) fand bei 10,8% der Patienten eine Karotisstenose oder einen Verschuß. Im ersten Pilotprojekt zur Erstellung der Berliner Schlaganfalldatenbank wurde bei 82% der Patienten eine extrakranielle Dopplersonographie der Karotiden durchgeführt (Heinsius, 1991). 15% dieser Patienten hatten eine Stenose oder einen Verschuß der Arteria carotis interna oder communis. 88% der Patienten der Berliner Schlaganfalldatenbank erhielten eine extrakranielle Dopplersonographie. Bei 32,6% dieser Patienten wurde ein auffälliger Befund im Bereich der Karotiden diagnostiziert (Mast, 1996). In unserer Studie wurden bei 72 Patienten (29,6%) 91 Stenosen oder Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis festgestellt. In den zuvor erwähnten Studien wurden Stenosen und Verschlüsse mit 10,8% am seltensten und mit 41% am häufigsten diagnostiziert. Somit sind die Ergebnisse unserer Studie mit 32,6% für Karotisstenosen und Verschlüsse als repräsentativ anzusehen.

4.5. Kardiale Untersuchungen

Im Havard Cooperative Stroke Register (Mohr et al., 1978) wurde bei 25% der Patienten ein kardialer Risikofaktor (Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankung oder Herzinfarkt) erhoben. Vorhofflimmern wurde bei 15% der Patienten diagnostiziert. Das Lausanne Stroke Register enthält eine detaillierte Beschreibung von EKG-Veränderungen (Bogousslavsky et al., 1988). 9,9% der Patienten zeigten im EKG eine ischämische Veränderung, bei 6% der Patienten wurde Vorhofflimmern in der Anamnese erhoben, und bei 2,3% wurde Vorhofflimmern erstmals im EKG festgestellt. In der Stroke Data Bank des NINCDS (Foulkes et al., 1988) hatten 5,9% der Patienten einen Herzinfarkt und 3,6% Vorhofflimmern. Ob diese mittels EKG oder anamnestisch diagnostiziert wurden, ist nicht erwähnt. In den EKG-Untersuchungen des ersten Pilotprojektes der Berliner Schlaganfalldatenbank wurde bei 16% der Patienten ein alter

Herzinfarkt diagnostiziert und bei 11,5% zeigte sich im EKG Vorhofflimmern (Heinsius, 1991). Von 545 Patienten der Berliner Schlaganfalldatenbank hatten 22% einen alten Herzinfarkt, bei 14% wurde im EKG Vorhofflimmern diagnostiziert (Mast, 1996). In unserer Studie zeigte sich bei 15,4% der Patienten im EKG Vorhofflimmern. 10,7% hatten chronisches und 4,7% hatten intermittierendes Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse sind mit denen der Berliner Schlaganfalldatenbank und des ersten Pilotprojektes vergleichbar und liegen gering über denen der anderen Schlaganfalldatenbanken.

Im Lausanne Stroke Register wurde bei 281 Patienten eine zweidimensionale Echokardiographie durchgeführt. 59% der Patienten zeigten eine Veränderung (Bogousslavsky et al., 1988). 2,8% hatten einen intrakardialen Thrombus. In einer weiteren Untersuchung des Lausanne Stroke Registers (Bogousslavsky et al., 1991) wurde von 305 Patienten mit Hirninfarkt und potentieller kardialer Emboliequelle bei 4,3% ein kardialer Embolus oder Tumor diagnostiziert. Bei 96% der Patienten des ersten Pilotprojektes wurde ein transösophageales und bei 97% ein transthorakales Echokardiogramm durchgeführt. 13% der Patienten hatten einen intrakardialen Thrombus. 11% der Thromben wurden in der transthorakalen und 4,1% in der transösophagealen Echokardiographie festgestellt (Heinsius, 1991). In der Berliner Schlaganfalldatenbank wurden 87,7% der Patienten mit transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographie untersucht. Von diesen hatten 5,7% einen intrakardialen Thrombus. In der transthorakalen Echokardiographie fand sich bei 2,1% der Patienten ein intrakardialer Thrombus und in der transösophagealen Echokardiographie wurde bei 5,5% ein intrakardialer Thrombus diagnostiziert (Mast, 1996). In unserer Studie wurden 86,7% der Patienten mittels Echokardiographie, 83,5% mittels transthorakaler und 46,3% mittels transösophagealer Echokardiographie untersucht. In der transthorakalen Echokardiographie fand sich bei 2% ein linksventrikulärer Thrombus. Befunde der transösophagealen Echokardiographie ergaben 5% mit intrakardialen Thromben, 1% linksatrialer Thrombus und 4% linksventrikulärer Thrombus. Auffallend ist, daß im ersten Pilotprojekt mit 13% mehr intrakardiale Thromben diagnostiziert wurden. Ebenfalls war die Anzahl der mittels Echokardiographie untersuchten Patienten im ersten Pilotprojekt mit 97% wesentlich höher, als dies im zweiten Pilotprojekt und in der Berliner Schlaganfalldatenbank der Fall war. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise an einem unterschiedlichen Patientenkollektiv. In das erste Pilotprojekt wurden mehr Patienten mit kardialen Vorerkrankungen aufgenommen, was die Wahrscheinlichkeit erhöhen würde einen Thrombus zu diagnostizieren. Unsere Ergebnisse für intrakardiale Thromben liegen im Bereich der anderen Schlaganfalldatenbanken und sind somit als repräsentativ anzusehen.

4.6. Klinische Syndrome

Internationale Einteilungen unterscheiden heutzutage fünf lakunare Syndrome; die rein motorische Hemiparese, das rein sensible Hemisyndrom, die sensomotorische Hemiparese, die ataktische Hemiparese und das Dysarthrie und ungeschickte Hand Syndrom (Bamford et al., 1987, Mohr, 1982, Chamorro et al., 1991). Die Häufigkeiten der lakunaren Syndrome in dieser Studie sind mit denen des Oxfordshire Community Projektes (Bamford et al., 1987) und der Stroke Data Bank (Chamorro et al., 1991) vergleichbar. Geringe Unterschiede lassen sich am ehesten durch unterschiedliche Einschlusskriterien und nicht durch absolute Häufigkeiten erklären. Die höhere Anzahl an rein motorischen Hemiparesen im Oxfordshire Community Projekt und in der Stroke Data Bank ist möglicherweise durch eine striktere Definition erklärbar. Lagen zusätzliche geringe sensible Defizite vor, wurden Patienten in unserer Studie vermehrt der sensomotorischen Hemiparese zugeordnet.

4. 7. Prüfung der Hypothesen

4.7.1. Risikofaktoren der Atherosklerose und ihre Rolle bei der Entstehung von lakunaren und nichtlakunaren Hirninfarkten

4.7.1.1. Arterieller Hypertonus

Neue Erkenntnisse über die Pathogenese lakunarer Hirninfarkte ermöglichen eine verbesserte Prävention und Therapie dieses häufigen Infarktsubtyps. 1965 erstellte Fisher die Hypothese, daß Lakunen durch eine Kombination aus arteriellem Hypertonus und zerebraler Mikroangiopathie entstehen. In den folgenden Jahrzehnten stellte sich jedoch heraus, daß lakunare Hirninfarkte durchaus auch ohne arteriellen Hypertonus einhergehen können. Dies führte dazu, daß die von Fisher erstellte lakunare Hypothese in der Literatur heftig diskutiert wurde. Einigkeit bestand allein darüber, daß der Anteil an Patienten mit lakunaren Hirninfarkten und arteriellem Hypertonus bei weitem nicht dem C.M. Fishers entsprach. In der Literatur lagen die Angaben zwischen 24% (Bogousslavsky et al. 1988) und 75% (Mohr et al. 1978).

Epidemiologische Studien, die die Beziehung zwischen arteriellem Hypertonus und lakunaren Hirninfarkten untersuchen, erweisen sich gegenüber pathomorphologischen Arbeiten aufgrund der geringen Mortalität von Patienten mit lakunaren Hirninfarkten als vorteilhaft. Epidemiologische Studien von Boiten und Lodder (1991a) und Lodder et al. (1990) fanden keine signifikante Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und lakunaren Hirninfarkten. 1993 ergab eine Studie von Boiten et al. eine

positive Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und Leukoaraiosis. Mast et al. (1995) fanden eine signifikante Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und multiplen Lakunarinfarkten. Die Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und singulären Lakunarinfarkten dagegen war nicht signifikant. Die Ergebnisse der Berliner Schlaganfalldatenbank ergaben eine signifikante Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis (Mast, 1996). Für einen alleinigen Vergleich mit multiplen Lakunarinfarkten war das Patientenkollektiv zu klein. Außerdem konnte erstmals mittels eines logistischen Regressionsmodelles gezeigt werden, daß der Effekt von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus auf Lakunarinfarkte und/oder Leukoaraiosis von wichtigen anderen mikro- und makroangiopathischen Risikofaktoren unabhängig ist (Mast, 1996).

Die Ergebnisse unserer Schrift sind mit den Ergebnissen der Berliner Schlaganfalldatenbank in soweit vergleichbar, als daß arterieller Hypertonus häufiger bei Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis als bei Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis vorkam. Die signifikante Assoziation von arteriellem Hypertonus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis konnte allerdings nicht bestätigt werden. 58% unserer Patienten mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 66% unserer Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis hatten einen anamnestisch erhebbaren arteriellen Hypertonus. Im Vergleich hierzu hatten 67% der Patienten der Berliner Schlaganfalldatenbank mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis und 62,5% mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis einen arteriellen Hypertonus. Einschlußkriterien für arteriellen Hypertonus waren in dieser Studie und der Berliner Schlaganfalldatenbank identisch und kamen daher nicht als Ursache für die unterschiedlichen Signifikanzen in Frage. Ein Grund für die fehlende Signifikanz von arteriellem Hypertonus in dieser Studie mag an den geringen Patientenzahlen gelegen haben. Eine Assoziationsbestimmung, welche multiple Lakunarinfarkte und Leukoaraiosis getrennt untersucht, wurde aufgrund geringer Zahlen in dieser Studie nicht vorgenommen. Eine einheitliche Aussage über die Assoziation von arteriellem Hypertonus und multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis läßt sich anhand unserer Ergebnisse nicht machen und sollte Gegenstand weiterer Studien mit großen Patientenzahlen sein.

4.7.1.2. Diabetes mellitus

In der Netzhaut, den Nieren, den Extremitäten, den peripheren Nerven und den Hirnnerven ist Diabetes mellitus als Ursache von mikroangiopathischen ischämischen Läsionen beschrieben worden. Ebenfalls ist bewiesen, daß Diabetes mellitus ein wichtiger

Risikofaktor zerebraler Hirninfarkte ist. Eine Beziehung zwischen Diabetes mellitus und lakunaren Hirninfarkten erscheint deshalb wahrscheinlich, wurde bis vor kurzem jedoch nie gefunden (Boiten und Lodder, 1991a, Lodder et al., 1990, Norrving und Cronqvist, 1989). Die einzige Studie, die eine signifikante Assoziation fand, beschrieb eine Vergleichsgruppe aus einem Patientenkollektiv ohne zerebrale Ischämien (Advances of Neurology, 1993). Mast et al. (1995) bestimmten die Häufigkeit von Diabetes mellitus erstmals getrennt bei singulären und multiplen Lakunarinfarkten und fanden eine signifikante Assoziation mit multiplen Lakunarinfarkten. Die Untersuchung der Berliner Schlaganfalldatenbank bestätigte die Ergebnisse der Stroke Data Bank des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke NINCDS, die eine signifikante Assoziation zwischen Diabetes mellitus und multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis fand (Mast et al., 1995). Die Ergebnisse des zweiten Berliner Pilotprojektes bestätigen wiederum die Ergebnisse der Berliner Schlaganfalldatenbank. Wir fanden ebenfalls eine signifikante Assoziation mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis, jedoch auch eine signifikante Assoziation zwischen Diabetes mellitus und singulären Lakunarinfarkten, die in den anderen Studien nicht beschrieben wurde (Mast et al., 1995, 1996).

Neuere Studien ergaben, daß der Effekt von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus eher additiv als multiplikativ ist (Mast et al., 1995, 1996). Unsere Ergebnisse konnten einen solchen Effekt nicht aufzeigen. Die signifikante Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis schien eher durch die starke Assoziation mit Diabetes mellitus bestimmt zu sein.

Es ist möglich, daß den mikroangiopathischen Veränderungen in der Netzhaut, den Extremitäten, den peripheren Nerven, den Hirnnerven und multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis die selben ätiopathogenetischen Veränderungen zugrunde liegen. Weiterhin ergibt sich die Frage, ob für singuläre Lakunarinfarkte ebenfalls die selben ätiopathogenetischen Faktoren verantwortlich sind. Dafür sprechen unsere Ergebnisse, die Diabetes mellitus sowohl mit singulären Lakunarinfarkten als auch mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis signifikant assoziiert fanden. Singuläre Lakunarinfarkte wären somit eine frühe Manifestation zerebraler Mikroangiopathie. Eine signifikante Assoziation zwischen Diabetes mellitus und singulären Lakunarinfarkten konnte in anderen Studien jedoch nicht gefunden werden. Deshalb ist es durchaus möglich, daß einige unserer Patienten, die der Gruppe der singulären Lakunarinfarkte zugeordnet wurden, bereits mehrere lakunare Läsionen erlitten hatten, welche in den computertomographischen Untersuchungen nicht sichtbar waren. Dies war in unserer Studie möglicherweise die Ursache für die hohe Anzahl von Diabetikern mit singulären Lakunarinfarkten. Die Anwendung von

Kernspintomographien in der bildgebenden Diagnostik von Patienten mit lakunaren Hirninfarkten könnte lakunare ischämische Läsionen besser erkennbar machen und eine Antwort auf die Frage geben, ob singulären und multiplen Lakunarininfarkten die selben ätiopathogenetischen Faktoren zugrunde liegen. Studien mit größeren Patientenzahlen werden ebenfalls benötigt, da die Anzahl der einzelnen lakunaren Infarktsubtypen in unserer Studie gering ist und dies ein hoher Grad an Unsicherheit ist.

4.7.1.3. Zigarettenrauchen

Es ist erwiesen, daß Zigarettenrauchen das Risiko für Atherosklerose allgemein und im speziellen für Hirninfarkte erhöht (Wolf et al., 1988, Shinton und Breever, 1989). Die Ergebnisse der Berliner Schlaganfalldatenbank ergaben eine Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und Territorialinfarkten (Mast, 1996). Die Beziehung war jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit denen der Berliner Schlaganfalldatenbank überein. Zigarettenrauchen kam bei Patienten mit Territorialinfarkten zwar häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger als bei Patienten mit multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis vor.

4.7.1.4. Hypercholesterinämie

Obwohl erwiesen werden konnte, daß Fettstoffwechselstörungen ein Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung sind, ist die Beziehung mit zerebralen Hirninfarkten komplex und immer noch weitestgehend ungeklärt (Advances of Neurology, 1993). Fettstoffwechselstörungen wurden in 12 bis 41% aller Patienten mit lakunaren Hirninfarkten oder Syndromen gefunden (Gandolfo et al., 1988, Norrving und Cronqvist, 1989, Adams et al., 1989, Mast, 1996). Die Anzahl unserer Patienten mit Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis und Hypercholesterinämie lag im Bereich der anderer Studien. Bei 23% unserer Patienten mit Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis wurde eine Hypercholesterinämie diagnostiziert. Aussagen, die unsere Studie über die Beziehung zwischen Fettstoffwechselstörungen und Lakunarininfarkte machen kann, sind begrenzt, da wir lediglich erhöhte Gesamtcholesterinwerte bestimmt haben und keine weitere Unterteilung in LDL, VLDL, HDL und Triglyceride, wie dies in anderen Studien gemacht wurde, vorgenommen haben.

4.7.1.5. Stenosen und Verschlüsse der Arteria carotis interna oder communis

In der älteren Bevölkerung werden Stenosen und Plaques der Arteria carotis interna oder communis häufig diagnostiziert. Am häufigsten kommen geringgradige Stenosen vor, höhergradige

Stenosen sind relativ selten (O'Leary et al., 1992, Kiechl et al., 1994b). Patienten mit höhergradigen Karotisstenosen haben ein erhöhtes Risiko, einen ischämischen Hirninfarkt zu erleiden. Im Vergleich zu einer asymptomatischen Kontrollgruppe zeigten Patienten mit höhergradigen Karotisstenosen bei Zhu und Norris (1990) öfter Zeichen einer zerebralen Ischämie. Die häufigsten ischämischen Ereignisse kamen bei Stenosegraden zwischen 75 und 90% vor (Norris und Zhu, 1990).

Patienten mit Karotisstenosen haben häufiger nichtlakunare als lakunare Hirninfarkte (Guse et al., 1987, Tegeler et al., 1991). Dieser Unterschied war bei Tegeler et al. (1991) für ipsilaterale Stenosen über 50% und über 75% signifikant. Anhand dieser Ergebnisse folgerte Tegeler, daß für die Entstehung nichtlakunare Hirninfarkte andere atherosklerotische Faktoren verantwortlich sind als dies für lakunare Hirninfarkte der Fall ist. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tegeler et al. (1991) waren Karotisstenosen über 50% in unserer Studie nicht häufiger bei Patienten mit Territorialinfarkten anzutreffen. Eine korrespondierende Seitenzugehörigkeit von Hirninfarkt und Karotisstenose oder Verschuß wurde in unserer Studie nicht vorgenommen, da die Anzahl der Karotisstenosen und Verschlüsse zu klein war, um eine statistische Aussage machen zu können. Deshalb kann nicht davon ausgegangen werden, daß eine Karotisstenose oder Verschuß für den entsprechenden Infarkt verantwortlich war.

4.7.2. Zigarettenrauchen und seine Rolle bei der Entstehung von Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna oder communis

Eine Reihe von Variablen sind als Risikofaktoren in der Atherosklerosebildung der Karotiden identifiziert und diskutiert worden. Ihre Identifikation ist wichtig, da Karotisstenosen gefäßchirurgisch mittels Endarteriektomie behandelt werden können.

Zigarettenrauchen ist als kausaler Faktor bei der Entstehung symptomatischer und asymptomatischer Stenosen der Arteria carotis in univariaten und multivariaten Analysen gesichert worden (Crouse et al., 1987, Whisnant et al., 1990, Prati et al., 1992, Yasaka et al., 1993, Sacco et al., 1995, Howard et al., 1998, Mast et al., 1998). In multivariaten Analysen konnte gezeigt werden, daß die Jahre, die jemand geraucht hatte, mit dem Stenosegrad assoziiert waren. Dabei erhöhte sich das Risiko einer Karotisstenose mit dem Alter für Raucher und Nichtraucher, wobei das Risiko für Raucher schneller anstieg (Whisnant et al., 1990). Crouse et al. (1987) konnten in multivariaten Analysen zeigen, daß bei Rauchern Packungsjahre (Packungen (20 Zigaretten) pro Tag x Jahr geraucht) signifikant mit dem Grad der Karotisstenose assoziiert waren.

Der Einfluß von Zigarettenrauchen auf die Entstehung einer Karotisatherosklerose konnte bei asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden (Prati et al., 1992). Neuere Studien untersuchen, ob diese Übereinstimmung bei Patienten mit zerebraler Ischämie ebenfalls vorhanden ist. Es konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie Zigarettenrauchen signifikant mit höhergradigen Karotisstenosen assoziiert ist (Sacco et al., 1995, Mast, 1996, Howard et al., 1998, Mast et al., 1998). 41% der 483 Patienten der Berliner Schlaganfalldatenbank waren Raucher, und bei 14% dieser Patienten wurde eine 70 oder höherprozentige Karotisstenose diagnostiziert. 43% der 431 Patienten der Northern Manhattan Stroke Studie waren Raucher, und 14% dieser Patienten hatten eine 60 oder höherprozentige Karotisstenose (Mast et al., 1998). Die Häufigkeiten in unserer Studie waren mit den Ergebnissen der zuvor erwähnten Studien vergleichbar. 36% der 242 Patienten unserer Studie waren Raucher, und 26% hatten eine Karotisstenose von 70% oder höher.

Multivariate logistische Regressionsmodelle der Northern Manhattan Stroke Studie und der Berliner Schlaganfalldatenbank ergaben, daß Zigarettenrauchen signifikant mit höhergradigen Karotisstenosen assoziiert ist. Dieser Effekt war von arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, kardialen Erkrankungen, Alter, und Geschlecht unabhängig (Sacco et al., 1995, Mast, 1996, Mast et al., 1998). In der Berliner Schlaganfalldatenbank waren 70 und höherprozentige Karotisstenosen und/oder Verschlüsse deutlicher als die Gesamtheit aller Karotisstenosen mit Zigarettenrauchen assoziiert (Mast, 1996).

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die zuvor erwähnten Studien. In zwei logistischen Regressionsmodellen zeigte sich bei Patienten mit Hirninfarkten eine signifikante Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und Karotisstenosen und/oder Verschlüssen. Wie in den Ergebnissen der Berliner Schlaganfalldatenbank, war auch in unserer Studie Zigarettenrauchen stärker mit höhergradigen Karotisstenosen und/oder Verschlüssen assoziiert (odds ratio für 50 und höherprozentige Stenosen 2,6 und odds ratio für hämodynamisch wirksame Stenosen 5,0). Unsere Studie ist mittlerweile die dritte, welche in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell die Unabhängigkeit von anderen Risikofaktoren zeigen konnte. Sie unterstützt die Annahme, daß Zigarettenrauchen bei der Genese von Karotisstenosen und Verschlüssen eine Rolle spielt. Im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren, die genetisch mitbestimmt sind und die weniger durch veränderte Lebensgewohnheiten beeinflusst werden können, könnte Zigarettenrauchen theoretisch als Ursache atherosklerotischer Veränderungen vollständig beseitigt werden. Gezielte Bemühungen im Rahmen der primären Prävention erscheinen deshalb so wichtig. Sie könnten nicht nur die Anzahl der Zigarettenraucher, sondern auch die Anzahl der

Karotisstenosen und Verschlüsse in der Bevölkerung reduzieren helfen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Berliner Schlaganfalldatenbank und unserer Studie, in denen keine Übereinstimmung zwischen kardialen Erkrankungen und Karotisstenosen gefunden wurde, fanden Crouse et al. (1987) eine Assoziation zwischen koronarer Atherosklerose und Karotisatherosklerose. Crouse et al. (1987) hypothetisierten gemeinsame Risikofaktoren oder genetische Faktoren, die Individuen für Atherosklerose der Koronarien und Karotiden empfänglich machen. Die Studie von Crouse et al. (1987) läßt sich jedoch aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektives nur begrenzt mit dem zweiten Pilotprojekt und der Berliner Schlaganfalldatenbank vergleichen. Im Gegensatz zur Berliner Schlaganfalldatenbank und unserer Studie, in welche Patienten mit zerebraler Ischämie aufgenommen wurden, rekrutierten Crouse et al. ihre Patienten aus einem Kollektiv von asymptomatischen Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen.

4.7.3. Kardiale Emboliequellen und ihre Rolle bei der Entstehung von lakunaren und nichtlakunaren Hirninfarkten

Der in den achtziger Jahren vermehrte Einsatz verbesserter echokardiographischer Untersuchungstechniken in der Diagnose kardialer Emboliequellen und die Möglichkeit einer sehr erfolgversprechenden primären und sekundären Prävention mittels oraler Antikoagulation haben das Interesse an kardioembolischen Hirninfarkten erneut geweckt (Mohr et al., 1978, Wolf et al., 1983, Caplan et al., 1983, Herman et al., 1982, Chambers et al., 1983, Weinfeld et al., 1981). Klinische Studien ergaben, daß zwischen 6% und 23% der Hirninfarkte durch eine kardiale Emboliequelle verursacht werden (Cerebral Embolism Task Force, 1986). Nachteile einer oralen Antikoagulation, das Risiko einer intrazerebralen Blutung, und Vorteile einer oralen Antikoagulation, die Vermeidung eines kardioembolischen Hirninfarktes, müssen bei jedem Patienten individuell abgewogen werden.

Klinisch neurologische Untersuchungstechniken allein sind weder sensitiv noch spezifisch genug, um kardioembolische von Hirninfarkten mit anderweitiger Genese zu unterscheiden. Außerdem reicht der alleinige Befund einer kardioembolischen Quelle bei einem Patienten mit einer zerebralen Ischämie nicht aus, die Diagnose eines kardioembolischen Hirninfarktes zu stellen (Hornig et al., 1994). Eine große Anzahl von Patienten mit einer kardialen Emboliequelle weisen zusätzlich Stenosen und/oder Verschlüsse der Karotiden auf. Dies macht eine genaue ätiologische Zuordnung der zerebralen Läsion unmöglich. Im Gießener Register hatten 49% der Patienten mit einer möglichen kardioembolischen Genese zusätzlich Zeichen einer

zerebrovaskulären Atherosklerose, 10% hatten eine symptomatische Karotisstenose oder einen Verschuß und bei 13,5% zeigten sich multiple lakunare Hirninfarkte (Hornig et al., 1994). Die klinische Zuordnung eines kardioembolischen Hirninfarktes resultiert aus dem Befund einer major source kardioembolischen Quelle bei Patienten mit nichtlakunaren Hirninfarkten. Die Häufigkeit, mit der eine kardioembolische Genese diagnostiziert wird, hängt entscheidend davon ab, wie eingehend Hirninfarktpatienten untersucht werden und welche der erhobenen kardialen Befunde den potentiellen kardialen Emboliequellen zugerechnet werden. Bestimmte kardiale Befunde (z.B. linksventrikulärer Thrombus) werden als kardioembolische Quellen mit hohem Risiko, sogenannte major sources, bezeichnet und werden als wahrscheinlicher kausalgenetischer Faktor bei der Entstehung eines kardioembolischen Hirninfarktes angesehen (Cerebral Embolism Task Force, 1989). Von den kardioembolischen Quellen mit hohem Risiko ist Vorhofflimmern der am häufigsten in der Literatur untersuchte Faktor. Die Framingham Studie konnte zeigen, daß Vorhofflimmern die Rate an zerebralen Hirninfarkten um ein fünffaches erhöht (Wolf et al., 1991). Mittels transösophagealer Echokardiographie konnten bei Patienten mit Vorhofflimmern häufiger linksatriale Thromben festgestellt werden. Diese auf Stase und Blutflußsturbulenzen zurückzuführenden Thromben verursachen bei durchschnittlich 5% der Patienten mit Vorhofflimmern jährlich kardioembolische Hirninfarkte (Hart und Halperin, 1994).

Eine signifikante Assoziation von kardialen Emboliequellen mit hohem Risiko, sogenannten major sources, mit nichtlakunaren Hirninfarkten ist wiederholt beschrieben worden. Sacco et al. (1991) gaben bei 12% der Patienten mit lakunaren Hirninfarkten und bei 28% der Patienten mit nichtlakunaren Hirninfarkten eine mögliche major sources an. Van Merwijk et al. (1990) und Boiten und Lodder (1991a) konnten nachweisen, daß Vorhofflimmern signifikant häufiger bei Patienten mit kortikalen Hirninfarkten vorkommt. Dabei gingen van Merwijk et al. (1990) davon aus, daß Vorhofflimmern bei den 8% Patienten mit zerebralen Blutungen einen Zufallsbefund darstellte. Im Gegensatz hierzu war die Anzahl der Patienten mit diagnostiziertem Vorhofflimmern und kortikalen Hirninfarkten mit 36% signifikant höher. In den Analysen der Berliner Schlaganfalldatenbank und dieser Studie war die Assoziation zwischen Vorhofflimmern und Territorialinfarkten mit 23,5% und 24,5% nicht signifikant. Bei Patienten mit multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis wurde Vorhofflimmern mit 15,2% in der Berliner Schlaganfalldatenbank und 10,8 % in unserer Studie jedoch in beiden Fällen seltener diagnostiziert. Die Ergebnisse der Berliner Schlaganfalldatenbank und unserer Studie unterstützen damit die Hypothese, daß Vorhofflimmern häufiger bei Patienten mit Territorialinfarkten als bei Patienten mit multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis vorkommt.

Mittels Echokardiographie werden intrakardiale Thromben als Ursache kardioembolischer Hirninfarkte einfacher und öfter festgestellt. Es ist bewiesen, daß vor allem linksatriale Thromben besser transösophageal als transthorakal dargestellt werden (DeRook et al., 1992). Die Sensitivität der transösophagealen Echokardiographie ist hoch und die Wahrscheinlichkeit, einen Thrombus bei entsprechender Anwendung von transösophagealer Echokardiographie und Holter-EKG nicht zu identifizieren, ist gering (Hornig et al., 1994). Trotzdem ist die Anzahl der echokardiographisch diagnostizierter Thromben selbst bei häufiger Anwendung transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie niedrig. Mögliche Ursache hierfür ist, daß intrakardiale Thromben mobile Prozesse sind. Sie bilden sich im Herzen, können sich von der Herzwand lösen und können dann die Ursache eines kardioembolischen Hirninfarktes sein. Bei Eintreten der Hirninfarktsymptomatik sind deshalb im Herzen häufig keine Thromben mehr erkennbar. Bei 2% der Patienten der Stroke Data Bank und bei 11% der Patienten einer Metaanalyse dreier deutscher Schlaganfalldatenbanken wurden kardiale Thromben echokardiographisch diagnostiziert (Kittner et al., 1992, Mast et al., 1994, Hornig et al., 1994). In unserer Studie wurde bei 10,2% der Patienten mit Territorialinfarkten ein kardialer Thrombus diagnostiziert. Dieses Ergebnis ist mit dem der Berliner Schlaganfalldatenbank vergleichbar, die intrakardiale Thromben mit 8,4% häufiger bei Patienten mit Territorialinfarkten fanden. Nur eine geringe Anzahl von Thromben wurde bei Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis diagnostiziert, 3,5% in der Berliner Schlaganfalldatenbank und 2,7% in unserer Studie. Ob diese Thromben Zufallsbefunde sind oder ob sie die Ursache von Lakunarinfarkten sind, bleibt ungeklärt. Der Einfluß von kardialen Emboliequellen mit unbestimmten Risiko oder sogenannten minor sources auf die Entwicklung zerebraler Ischämien ist wesentlich umstrittener. In einer 1991 publizierten Studie von Landi et al. war die Rate an kardialen Emboliequellen (major und minor sources) und lakunaren Hirninfarkten 31%. Dem standen 54% kardiale Emboliequellen bei nichtlakunaren Hirninfarkten gegenüber. Die Ergebnisse der Berliner Schlaganfalldatenbank und des zweiten Pilotprojektes fanden minor sources bei über 50% der Patienten mit multiplen Lakunarinfarkten und/oder Leukoaraiosis (Mast, 1996). Mast (1996) stellte die Hypothese auf, daß die Kategorie der minor sources zu uneinheitlich ist, als daß diese Gruppe von kardialen Emboliequellen aussagekräftige Ergebnisse liefern könnte. Es wird Aufgabe zukünftiger Studien sein eine Verbindung einzelner minor sources mit den einzelnen Infarktsubtypen herzustellen.

4.7.4. Validität der klinischen Syndrome

Die Einbeziehung der klinischen Syndrome in die Einteilung der Infarktsubtypen hängt entscheidend von ihrer Sensitivität und Spezifität für die verschiedenen ischämischen Läsionsmustern ab. Die Übereinstimmung lakunarer Hirninfarkte mit lakunaren Syndromen ist hierbei von besonderer Wichtigkeit, da sie einer computertomographischen Darstellung oft entgehen. Aufgrund ihrer Größe, den multiplen Darstellungsorten und ihrer geringen Abhebung gegenüber dem umliegenden Gewebe sind sie oft schwer zu erkennen. Dies betrifft vor allem den Hirnstamm, welcher in der Computertomographie oft durch Artefakte überlagert ist.

Mehrere Studien beschrieben klinisch diagnostizierte lakunare Syndrome mit unauffälligen computertomographischen Befunden. Im Oxfordshire Community Projekt (Bamford et al., 1987) zeigte sich bei 54% der Patienten mit lakunaren Syndromen im CCT keine erkennbare ischämische Läsion. In einer schwedischen Studie über minor strokes hatten 61% der Patienten mit lakunaren Syndromen ein normales Computertomogramm. In einer prospektiven Studie von Donnan et al. (1982) fand sich bei 31% der Patienten, trotz wiederholter Aufnahmen bis zu 7 Monate nach Infarkt ereignis, ein normales CCT. In unserer Studie wurde bei 27% der Patienten mit lakunaren Syndromen ein normaler computertomographischer Befund diagnostiziert. Die verbleibenden 63% zeigten frische und alte lakunare und nichtlakunare ischämische Läsionen. Im Vergleich zu den anderen Studien hatten in unserer Studie weniger Patienten ein lakunares Syndrom, welches mit einem normalen CCT-Befund vergesellschaftet war. Eine Erklärung hierfür sind möglicherweise unterschiedliche Einschlusskriterien. Hätten wir im zweiten Berliner Pilotprojekt nur Patienten mit frischen Infarkt ereignissen aufgenommen, wie dies in den anderen Studien der Fall war, wäre unsere Zahl an negativen Computertomographien ebenfalls wesentlich höher und mit den Ergebnissen der zuvor erwähnten Studien vergleichbar gewesen.

Uneinigkeit besteht weiterhin darüber, inwieweit ein lakunares Syndrom durch einen nichtlakunaren Hirninfarkt oder umgekehrt ein nichtlakunares Syndrom durch einen lakunaren Hirninfarkt verursacht werden kann. Einige Studien sprechen dafür, daß lakunare Syndrome häufig mit lakunaren Hirninfarkten und nur in Ausnahmefällen mit nichtlakunaren Hirninfarkten assoziiert sind. Boiten und Lodder (1991a) fanden in 41% der Patienten mit erstem supratentoriellem Hirninfarkt einen lakunaren Hirninfarkt. Bei 90% der Patienten war ein lakunares Syndrom mit einem im Computertomogramm diagnostizierten lakunaren Hirninfarkt vergesellschaftet. Nur 5% hatten ein nichtlakunares Syndrom, welches in der Bildgebung einem lakunaren Hirninfarkt entsprach. 7% hatten einen nichtlakunaren Hirninfarkt bei klinisch diagnostiziertem lakunarem Syndrom. Dies entsprach einer Sensitivität von 95%, einer Spezifität von 93%, einem positiv

prädiktiven Wert von 90% und einem negativ prädiktiven Wert von 97%. Infratentorielle lakunare und nichtlakunare Hirninfarkte wurden in diese Studie nicht mit einbezogen. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für das Oxfordshire Community Projekt (Bamford et al., 1987), in welchem bei 108 Patienten ein lakunares Syndrom diagnostiziert wurde. Von diesen Patienten mit lakunaren Syndromen hatten 27% einen entsprechenden lakunaren und nur 3% einen nichtlakunaren Hirninfarkt. Landi et al. (1991) unterteilten Patienten mit lakunaren Syndromen in zwei Gruppen, sensomotorische Hemiparesen und restliche lakunare Syndrome. Alle Patienten in der Gruppe der restlichen lakunaren Syndrome hatten entweder ein normales CCT oder einen lakunaren Hirninfarkt. In der Gruppe der sensomotorischen Hemiparesen war die Anzahl der nichtlakunaren Hirninfarkte mit 9%, gering. Umgekehrt waren nichtlakunare Hirninfarkte in nur 7% mit einem lakunaren Syndrom vergesellschaftet. 89% der lakunaren Hirninfarkte machten sich durch ein lakunares Syndrom oder eine sensomotorische Hemiparese bemerkbar. Im Gegensatz hierzu gibt es andere Studien, in denen lakunare Syndrome wesentlich häufiger mit nichtlakunaren Hirninfarkten und nichtlakunaren Syndromen öfter mit lakunare Hirninfarkte assoziiert waren. So machten sich bei Toni et al. (1994) 72% aller Patienten mit einem computertomographisch diagnostizierten lakunaren Hirninfarkt durch ein lakunares Syndrom und die restlichen 28% durch ein nichtlakunares Syndrom bemerkbar. Die Verhältnisse für nichtlakunare Hirninfarkte waren entsprechend. 72% der nichtlakunaren Syndrome und 28% der lakunaren Syndrome stimmten mit der Diagnose eines nichtlakunaren Hirninfarktes überein. Sensitivität und Spezifität waren jeweils 72%, der positiv prädiktive Wert war 56% und der negativ prädiktive Wert war 84%. Nelson et al. (1980) postulierten ebenfalls, daß lakunare Syndrome durchaus mit einem nichtlakunaren Hirninfarkt einhergehen können. In ihrer Studie an 37 Patienten mit lakunaren Syndromen hatten 18 Patienten einen lakunaren Hirninfarkt, 13 ein normales CCT und 6 Patienten einen nichtlakunaren Hirninfarkt.

Die im zweiten Berliner Pilotprojekt gewonnenen Resultate fanden eine geringe Übereinstimmung zwischen lakunaren Syndromen und frischen und alten lakunaren Hirninfarkten. In der Gruppe der lakunaren Hirninfarkte waren 44% mit einem lakunaren und 56% mit einem nichtlakunaren Syndrom vergesellschaftet. Wurden CCTs ohne Läsionen in die Gruppe der lakunaren Hirninfarkte miteinbezogen, so waren die Ergebnisse mit ersteren vergleichbar. 43% Patienten mit lakunaren Hirninfarkten oder CCT ohne Läsion hatten ein lakunares und 57% ein nichtlakunares Syndrom. In der Gruppe der frischen und alten nichtlakunaren Hirninfarkte war die Übereinstimmung zwischen Infarktmustern und Syndromen höher. 23% der Patienten hatten ein lakunares und 77% ein nichtlakunares Syndrom. Im Gegensatz zu den Studien, die eine große Übereinstimmung zwischen Infarktmustern und Syndromen fanden, wurden in die Analyse des zweiten Berliner

Pilotprojektes alte Hirninfarkte in die Validitätsprüfung miteinbezogen. Es ist also durchaus möglich, daß die dargestellten Infarkte nicht der Grund für die klinische Symptomatik waren.

Einige methodische Unterschiede der zuvor beschriebenen Arbeiten sind erwähnenswert. Betrachtet man die Studien mit guter Übereinstimmung zwischen lakunaren und nichtlakunaren Hirninfarkten, so beinhalteten alle nur Patienten mit erstem Infarktereignis. Unsere Arbeit, wie auch die anderen, die eine solche Übereinstimmung nicht fanden, schlossen ebenfalls Patienten mit mehreren Infarktereignissen ein. Eine Erklärung für diese Diskrepanz zwischen Studien mit erstem und mehreren Infarktereignissen könnte möglicherweise in den unzureichenden computertomographischen Diagnosekriterien lakunarer Hirninfarkte liegen. Erfahrungsgemäß ist die Unterteilung eines lakunaren Hirninfarktes in frisch oder alt sehr schwierig. Einige, der als frisch diagnostizierten lakunaren Hirninfarkte könnten deshalb in unserer Studie alt gewesen sein und somit nicht die Ursache der zur Aufnahme führenden klinischen Symptomatik gewesen sein. Hieraus ließe sich also folgern, daß die klinische Diagnose eines lakunaren Syndromes nur im Falle eines ersten Infarktereignisses ein guter Indikator für das Vorhandensein eines Lakunarininfarktes ist. Weitere Studien sollten diesen Aspekt untersuchen und ihn bestätigen oder widerlegen.

Einigkeit besteht darüber, daß trotz wiederholter computertomographischer Aufnahmen mehr als 30% (Donnan et al., 1982) der Patienten mit lakunaren Syndromen im CCT keine ischämische Läsion aufweisen. Würde bei diesen Patienten ein NMR durchgeführt, so wäre in vielen Fällen aufgrund dessen besserer Auflösung ein lakunarer Hirninfarkt erkennbar. Im Gegensatz zu lakunaren Hirninfarkten sind nichtlakunare Hirninfarkte aufgrund ihrer Größe im CCT besser erkennbar. Deshalb sind nichtlakunare Syndrome ein besserer Indikator für das Vorhandensein eines nichtlakunaren Hirninfarktes als lakunare Syndrome für das Vorhandensein eines lakunaren Hirninfarktes sind.

4.7.5. Grenzen der Studie

Nachteile und Schwächen des zweiten Berliner Pilotprojektes sollen nicht unerwähnt bleiben. Im Rahmen des zweiten Pilotprojektes ist die Patientenstichprobengröße kleiner als in Schlaganfalldatenbanken. Weite Konfidenzintervalle kommen in der statistischen Auswertung unserer Studie deshalb vor und bedeuten einen höheren Grad an statistischer Unsicherheit.

In unsere Studie wurden sowohl Patienten mit erstem als auch wiederholtem Hirninfarktereignis eingeschlossen. In Gegensatz

hierzu betrachten eine große Anzahl von Studien ausschließlich Patienten mit erstem Hirninfarkt ereignis (Lodder et al., 1990, Boiten und Lodder, 1991a,b). Lodder et al. (1990) argumentierten, daß bei ausschließlicher Betrachtung von Erstereignissen Prozesse, die gehäuft wiederholte ischämische Läsionen hervorrufen, ausgeschlossen werden können. Nachteil hierbei ist jedoch, daß der alleinige Einschluß von Erstereignissen eine begrenzte Gruppe von Patienten untersucht und Patienten mit mehreren Infarkt ereignissen nicht miteinbezogen werden. Patienten mit multiplen Lakunarininfarkten, die eine wichtige Untergruppe lakunarer Hirninfarkte bilden, bleiben in einer alleinigen Betrachtung von Erstereignissen unberücksichtigt.

Es konnte nachgewiesen werden, daß multiple Lakunarininfarkte und Leukoaraiosis zwei häufig in Kombination auftretende ischämische Läsionsmuster sind (Boiten et al., 1993, Mast, 1996). Der Einschluß von multiplen Lakunarininfarkten und Leukoaraiosis in eine Vergleichsgruppe erscheint deshalb gerechtfertigt. Trotzdem darf nicht vergessen werden, daß es sich um, wenn auch ätiologisch nah beieinander liegende, im strengen Sinne unterschiedliche Läsionsentitäten handelt.

In unserer Studie war die Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis nicht wie in anderen Studien signifikant (Mast, 1996). Die Analyse der signifikanten Assoziation von Diabetes mellitus mit Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis mittels multivariater logistischer Regressionsmodelle wäre von Interesse gewesen, jedoch war für diese komplizierte statistische Analyse eine genügende Supervision nicht gegeben. Univariante Analysen unserer Studie ergaben jedoch bis auf die fehlende Signifikanz von arteriellem Hypertonus ähnliche Ergebnisse, wie sie an Datenmaterial der Berliner Schlaganfalldatenbank gefunden wurden. Deshalb ist es durchaus möglich, daß multivariate Analysen zu gleichen Ergebnissen geführt hätten (Mast, 1995, 1996).

Wie in die Berliner Schlaganfalldatenbank wurden auch in das zweite Pilotprojekt eine geringe Anzahl von asymptomatischen Karotisstenosen mit einbezogen. Auch bei den verbleibenden symptomatischen Karotisstenosen und Verschlüssen kann nicht davon ausgegangen werden, daß sie mit Sicherheit für das zur Aufnahme führende Ereignis verantwortlich waren. Klinische Kriterien und eine Zuordnung der Lateralität der Karotisstenose mit der ischämischen Läsion wurden nicht berücksichtigt, da die Anzahl der Karotisstenosen dafür zu klein war. Die hohe Anzahl von Patienten mit kombinierten kardialen Erkrankungen und stenosierenden Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße erschwerte die Analyse weiterhin.

4.8. Schlußfolgerung

Die Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis und multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis war sowohl in dieser Studie als auch in der Berliner Schlaganfalldatenbank signifikant (Mast, 1996). Im Gegensatz zur Berliner Schlaganfalldatenbank war die Assoziation zwischen arteriellem Hypertonus und Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis und multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis in dieser Studie nicht signifikant. Interessanterweise fanden wir bei Patienten mit singulären Lakunarininfarkten Diabetes mellitus signifikant häufiger. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen werden benötigt, die die Signifikanz von Diabetes mellitus und singulären Lakunarininfarkten untersuchen.

Die Ergebnisse dieser und anderer Studien konnten Zigarettenrauchen als Risikofaktor für symptomatische und asymptomatische Karotisstenosen oder Verschlüsse in univariaten und multivariaten Analysen sichern. Für hämodynamisch wirksame Karotisstenosen oder Verschlüsse war diese Assoziation mit Zigarettenrauchen noch ausgeprägter. Patienten mit Karotisstenosen und/oder Verschlüssen erleiden häufig nichtlakunare Hirninfarkte (Guse et al., 1987, Tegeler et al., 1991). Maßnahmen, die zu einer Reduktion des Zigarettenrauchens führen, könnten die Prävalenz von Karotisstenosen oder Verschlüssen und nichtlakunaren Hirninfarkten verringern (Wolf et al., 1988). Im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren, die genetisch mitbestimmt sind und die weniger durch veränderte Lebensgewohnheiten beeinflusst werden können, könnte Zigarettenrauchen theoretisch als Ursache atherosklerotischer Veränderungen vollständig beseitigt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Hypothese, daß kardiale Emboliequellen mit hohem Risiko, sogenannte major sources, signifikant häufiger bei Patienten mit Territorialinfarkten als bei Patienten mit multiplen Lakunarininfarkten und/oder Leukoaraiosis vorkommen. Eine kardiale Abklärung erscheint deshalb bei jungen Patienten mit Territorialinfarkten, die noch keine Zeichen zerebrovaskulärer Veränderungen aufweisen, besonders wichtig.

Die Analysen dieser Arbeit ergaben, daß lakunare Syndrome kein guter Indikator für das Vorhandensein eines im CCT diagnostizierten frischen oder alten Lakunarininfarktes sind. Im Gegensatz hierzu war in der Gruppe der frischen und alten nichtlakunaren Hirninfarkte die Übereinstimmung zwischen Infarktmustern und Syndromen höher. Lakunarininfarkte sind im CCT häufig nicht darstellbar, da dieses nicht sensitiv genug ist. Würde man bei den Patienten, bei denen Syndrom und Infarktmuster nicht übereinstimmten ein NMR machen, so würde man wahrscheinlich aufgrund der besseren Auflösung im NMR bei

Patienten mit lakunaren Syndromen häufig den entsprechenden frischen lakunaren Hirninfarkt erkennen.