

# 1. Einleitung

## 1.1. Was bedeutet Progredienz beim ischämischen Schlaganfall?

Die „klinische Verschlechterung des Zustandes von Infarktpatienten in den ersten Tagen eines Krankenhausaufenthaltes ist ein gut bekanntes und beängstigendes Phänomen bei der Behandlung der Infarkte“. (Toni et al., 1995)

Bereits 1955 bezog eine Klassifikation von Hirninfarkten den Faktor Zeit/Dauer sowie die Möglichkeit der Progredienz mit ein (Millikan und Siekert bei Gautier, 1985). Nach dieser Klassifikation wird die transitorisch-ischämische Attacke (TIA) vom prolongierten ischämisch neurologischen Defizit (PRIND), der komplette Infarkt vom inkompletten Infarkt oder „stroke-in-evolution“, „stroke-in-progression“ oder „progressing stroke“ unterschieden. Allerdings blieb die Definition der Progredienz in den nach 1955 folgenden Jahren unklar (Gautier, 1985). Es war wesentlich einfacher, die transitorisch-ischämische Attacke als innerhalb von 24 Stunden vollständig reversible Episode abzugrenzen, als 1.) eine zeitliche Begrenzung für den „progressing stroke“ und 2.) eine Bewertung der Zunahme der Symptomatik zu finden, die definiert, wann Progredienz vorliegt. Eine dritte Schwierigkeit, so schrieb Gautier, läge in dem Mangel an Studien, die bis 1985 zum Thema Progredienz vorlagen.

Von einem progredienten Infarkt, einem „stroke-in-progression“, wird gesprochen, wenn sich eins der folgenden drei Merkmale feststellen lässt: 1.) „stotternder“ Verlauf, 2.) langsame, stetige Zunahme der Symptomatik oder 3.) fluktuierende Symptomatik. Die Unterscheidung der ersten und dritten Form liegt in der zeitweiligen, vollständigen Remission, die bei einem „Stottern“ möglich ist, bei einer Fluktuation jedoch nicht vorkommt (Jones et al., 1980). Als Ursachen für Progredienz werden verschiedene Prozesse diskutiert: 1.) Vergrößerung des okkludierenden Thrombus durch appositionelle Thrombose, „thrombosis-in-evolution“ 2.) intermittierender Verschluss eines Gefäßes durch einen ulzerierten Plaque 3.) Ausbildung bzw. Zunahme des Infarktödems 4.) Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten z.B. bei Fieber/Infekt. (Genton et al., 1977)

Jones et al. hatten 1976 und 1980 in zwei Metaanalysen ebenfalls den Mangel an Daten hinsichtlich der klinischen Dynamik bei Hirninfarkten erwähnt und kamen in eigenen Studien zu dem Ergebnis, dass die meisten progredienten Infarkte im vorderen Stromgebiet sich in den ersten 48 Stunden stabilisieren, während die meisten Infarkte im hinteren Stromgebiet erst nach 96 Stunden als stabil bezeichnet werden konnten (Jones et al., 1976 und 1980). Für diese Hypothesen gibt es allerdings bis heute keine bestätigenden Untersuchungen.

In den 1980er Jahren wurden weitere zelluläre Mechanismen beschrieben, die zur Progredienz cerebraler Infarkte beitragen könnten. Dabei wurde insbesondere die Rolle excitatorischer Aminosäuren diskutiert (Asplund, 1992). Eine herausragende Stellung unter den excitatorischen Aminosäuren kommt dem Glutamat zu, welches, wie auch andere Aminosäuren, beim Schwellen von Astrozyten freigesetzt wird (Epstein et al., 1994; Lipton et al., 1994). So konnte beim Vergleich der Plasma- und Liquorkonzentrationen von Glutamat bei Patienten mit akutem Infarkt gezeigt werden, dass ein höherer Spiegel signifikant assoziiert ist mit einem progredienten Verlauf (Castillo et al., 1997; Davalos et al., 1997). Es konnte an einem Tiermodell ferner gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Glutamatkonzentration eine Folge des Infarktes ist, wobei dies auch für die excitatorische Aminosäure Glycin nachgewiesen wurde (Puig et al., 2000). Ferner sind hohe Ferritinspiegel im Liquor beim Infarkt mit Progredienz assoziiert. Außerdem konnte eine positive Korrelation zwischen Ferritin- und Glutamatkonzentrationen in Plasma und Liquor festgestellt werden (Davalos et al., 2000). Leider fehlen bisher Untersuchungen, die einen unmittelbaren kausalen Zusammenhang der genannten Mechanismen mit progredienten Verläufen nachgewiesen hätten. Dies korrespondiert zudem mit der Tatsache, dass Versuche einer pharmakologischen Modifikation o.g. Vorgänge mittels „neuroprotektiver Substanzen“, welche an verschiedenen Stellen der post-ischämischen Kaskade einwirken, bisher keinen klinischen Nutzen in der Behandlung cerebraler Infarkte zeigen konnten (Devuyst und Bogousslavsky, 1999 und 2001).

Bis heute kontrovers diskutiert wird die Frage der Antikoagulation im Akutstadium des Hirninfarktes, insbesondere bei progredientem Verlauf (Haley et al., 1988; Dahl et al., 1994; Caplan, 2003; Sandercock, 2003; Donnan und Davis, 2003). Hinsichtlich lakunärer Infarkte

wurde auch von einem Fortschreiten der Progredienz trotz antikoagulativer Behandlung berichtet (Dobkin, 1983). Zur Antikoagulation bei Patienten mit progredientem Infarkt liegen überdies nicht genügend Daten vor, so dass derzeit eine frühe Antikoagulation nicht empfohlen wird (Slivka und Levy, 1990; Adams, 2002).

Im Fokus anderer Untersuchungen stand das Konzept der Unterscheidung von Kern und Penumbra des Infarktes (erstmalig beschrieben von Astrup et al., 1981). Ein zentraler Kern von schwer reduziertem cerebralem Blutfluß, so wird angenommen, ist umgeben von einem Rand nur moderat ischämischem Gewebe mit gestörter elektrischer Aktivität, aber erhaltenem, zellulärem Metabolismus und Überlebensfähigkeit. Funktionell fallen diese penumbralen Zellen somit aus und verursachen entsprechende neurologische Defizite. Es ist daher unwahrscheinlich, dass dieses Konzept bei klinisch progredienten Infarkten von Bedeutung ist.

## **1.2. Zur Geschichte subkortikaler Infarkte, insbesondere der Lakunen**

Eine der frühesten Beschreibungen von subkortikal gelegenen kleinen Foci weicher Substanz geht auf Dechambre (1838) zurück. Ihm wird die Einführung des Begriffes der "lacune" zugesprochen. Vier Jahre später sprach Durand-Fardel (zitiert nach Gan et al., 1997) von "l'état criblé", dem Status perforatus, bei der Entdeckung der Erweiterung perivascularer Räume. Er benutzte den Begriff "Lakunen" ebenfalls zur Beschreibung kleiner infarzierter Areale. Auch in den Autopsiestudien von Pierre Marie im Jahre 1901 fand der Begriff der Lakune seine anatomische Bestätigung, wobei die Lakune von ihm mit dem klinischen Syndrom des plötzlichen Einsetzens einer Hemiplegie in Abwesenheit anderer Defizite in Verbindung gebracht wurde (zitiert nach Gan et al., 1997). Marie prägte den Begriff "l'état lacunaire", des Status lacunaris, anhand der Autopsie in 50 Fällen, um den fortschreitenden Verlust neurologischer Funktionen bei multiplen Lakunen zu beschreiben (zitiert nach Fisher, 1965, 1969 u. 1982).

In den Jahren nach den Entdeckungen Maries um die Jahrhundertwende wurde es still um den Begriff der Lakune bzw. des lakunaren Syndroms. Erst C.M. Fisher und andere

veröffentlichten ab 1965 ihre Untersuchungen der Lakunen und ordneten ihnen verschiedene Syndrome zu. In der ersten dieser Veröffentlichungen beschrieben Fisher und Curry (1965) die rein motorische Hemiparese. Zwar hatte es zu diesem Syndrom bereits Beschreibungen gegeben, nicht jedoch anhand des Autopsiebefundes, den Fisher und Curry in 50 Fällen erhoben. Noch im selben Jahr beschrieb Fisher (1965) das rein sensible Syndrom und veröffentlichte zusammen mit Cole 14 Fälle von ataktischer Hemiparese (Fisher und Cole, 1965). Bald darauf wurde von Fisher (1967) erstmalig das „dysarthria-clumsy-hand syndrome“ beschrieben und zehn Jahre später das rein senso-motorische Syndrom, allerdings in einer Veröffentlichung von Mohr et al. (1977), in der Fisher als Co-Autor genannt ist. Diese überschaubare Anzahl der Syndrome wurde von Fisher stetig erweitert. So unterscheidet er in einer Übersichtsarbeit von 1982 21 Syndrome und in einem weiteren Beitrag 1991 etwa 70.

„Lakunen sind die kleinen, mit Trabekeln versehenen Hohlräume, die oft in den tieferen Teilen des Gehirns von Patienten mit Bluthochdruck gefunden werden. Sie sind Narben oder Reste kleiner Infarkte und haben einen Durchmesser von 0,5 bis 15mm“, schrieb Fisher (1969). C.M. Fisher fand am Ort einer Lakune Veränderungen, die er als Zerstörung der Gefäßwand, fokale Vergrößerung des Gefäßes, thrombotische Okklusion, hämorrhagische Extravasation und fibrinoide Ablagerungen beschrieb (Fisher, 1979).

Studien in der Pathologie haben zur Differenzierung der Lakunen geführt. „Eine nützliche pathologische Klassifikation der Lakunen wurde von Poirier und Derouesne 1984 vorgeschlagen. Sie definierten alte, kleine Infarkte als Lakunen vom Typ I, alte, kleine Hämorrhagien als Typ II und erweiterte perivaskuläre Räume als Typ III.“ (Lammie et al., 1998) Eine weitere Folge der cerebralen Mikroangiopathie wird von Lammie et al. in diesem Zusammenhang hervorgehoben, entsprechend etwa den Veränderungen der weißen Substanz des ZNS, die nach Hachinsky et al. (1987) „Leukoaraiose“ genannt werden. Mit diesem Begriff der ‚Leukoaraiosis‘ (LA) wurden bildmorphologische Veränderungen der weißen Substanz bezeichnet, die typischerweise beidseitig und symmetrisch periventrikulär vorkommen, die U-Fasern gewöhnlich aussparen und sich in der CT als Hypodensitäten, in

der T2-Wichtung der MRT als Hyperintensitäten darstellen (Bischoff und von Einsiedel, 1997).

Die Korrelation des pathologisch-anatomischen Befundes mit einer Gruppe klinischer Syndrome führte zur Formulierung einer zweiteiligen Hypothese, durch die behauptet ist, dass es (1) eine begrenzte Anzahl von verschiedenen klinischen lakunaren Syndromen gibt, welche mit kleinen, tiefen oder lakunaren Infarkten assoziiert ist, und (2) diese Infarkte das Ergebnis des Verschlusses einzelner, das Marklager penetrierender Arterien infolge einer charakteristischen vaskulären Läsion sind (Bamford und Warlow, 1988). Diese Annahmen trugen zu einer Subtypisierung cerebraler Infarkte bei, welche neben ätiologischen Überlegungen auch bildmorphologische Korrelate einbezog (z.B. Ringelstein und Weiller, 1990).

Die von C.M. Fisher untersuchten Lakunen sind typischerweise im Bereich der von der A. cerebri media abgehenden lenticulostriären Arterien oder den Hirnstamm perforierenden Arterien aus der A. basilaris gelegen. Es handelt sich hier um Endarterien mit geringer kollateraler Versorgung (Fisher, 1965 und 1969; Besson und Hommel, 1993). Obwohl die besonders langen und durch ein geringes Kaliber ausgezeichneten lenticulostriären Arterien so im Hirnstamm nicht vorkommen (Tatu et al., 1996 und 1998), finden sich auch hier typische Lakunen (Mohr, 1982). Zudem konnten Untersuchungen größerer Patientenkollektive zeigen, dass eine Korrelation von klinischem Syndrom und dem pathoanatomischen Substrat (i.e. lakunarer Infarkt) für Großhirn wie Hirnstamm sinnvoll und möglich ist (Bamford und Warlow, 1988). So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass mit einer Sensitivität und Spezifität sowie negativem und positivem prädiktiven Wert von jeweils über 90% die klinischen Syndrome mit einer lakunaren Läsion korrelieren (Boiten und Lodder, 1991).

In den 1980er Jahren wurden viele Fälle subkortikaler Infarkte im Versorgungsgebiet der striatocapsulären Arterien (aus der A. cerebri media) veröffentlicht, die wegen ihrer Größe "Giant lacunes" genannt wurden. Von den Lakunen unterscheiden sich diese 'striatocapsulären Infarkte' nicht nur durch häufig und nicht selten transient auftretende kortikale Symptome und ihre Größe (im Durchmesser oft 4-5 Zentimeter), sondern v.a.

hinsichtlich ihrer Pathogenese. Inzwischen kann als gesichert gelten, dass striatocapsuläre Infarkte embolischen oder (seltener) autochthon thrombotischen Ursprungs mit Verschluss der proximalen A. cerebri media und damit der Ostien penetrierender Arterien sind (Levine et al., 1988; Weiller et al., 1990; Donnan et al., 1991).

Die Bedeutung der lakunaren Infarkte bzw. Syndrome wird insbesondere deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass ihr Anteil an allen Hirninfarkten in verschiedenen Studien mit 21% bis 38% relativ hoch ist (Madden et al., 1995; Gan et al., 1997; Toni et al., 2000; Arboix et al., 2000). Übereinstimmend wird Bluthochdruck als der häufigste Risikofaktor bei mikroangiopathischen Infarkten angegeben, wobei die Prävalenz der Hypertension mit bis zu 75% höher als bei anderen Formen von Hirninfarkten liegt (Millikan und Futrell, 1990). Wenn auch weniger deutlich, ist Diabetes mellitus ebenfalls mit lakunaren Infarkten assoziiert (Adams et al., 1993). Im Vergleich zu anderen Infarktsubtypen sind Krankheiten des Herzens oder allgemeine Atherosklerose bei Patienten mit cerebraler Mikroangiopathie weniger häufig (Kapelle et al., 1988; Lodder et al., 1990; Tegeler et al., 1991; You et al., 1995; Davis et al., 1998; Arboix et al., 2000).

Die geringe Größe lakunarer Infarkte bedingt, dass weniger als 35% der initialen Untersuchungen mit der CT eine akute Läsion zeigen (Bamford und Warlow, 1988). Die Diagnose stützt sich deshalb häufig auf Anamnese und klinisches Syndrom, welches in vielen Untersuchungen von hohem prädiktiven Wert war (Bamford und Warlow, 1988; Gan et al., 1997). Häufigstes Syndrom ist übereinstimmend in den oben genannten Arbeiten die rein motorische Hemiparese mit einem Anteil um 50%, gefolgt von dem rein senso-motorischen Hemisyndrom und der ataktischen Hemiparese.

### **1.3. Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Untersuchung**

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen zur klinischen Progredienz bei mikroangiopathischen Infarkten und lakunaren Hirnstamminfarkten (Serena et al., 2001).

Hirnfarkte embolischer Genese zeigen häufig eine maximale Ausprägung der Symptomatik bereits zu Beginn des Ereignisses. Daher erschien die Hypothese berechtigt, dass der klinische Verlauf subkortikaler Infarkte infolge einer möglicherweise zunehmenden Thrombosierung penetrierender Gefäße häufiger durch Progredienz kompliziert wird. Zudem wurden bisher weder die Prävalenz solcher Verlaufsformen noch ihre möglichen Prädiktoren bei subkortikalen Infarkten ausreichend untersucht. Auch ist unklar, ob ein progredienter Verlauf eine prädiktive Bedeutung für die Schwere des letztlich resultierenden neurologischen Defizits bei diesen Infarkten hat.

Ziel dieser prospektiven Untersuchung war es daher, zunächst die Prävalenz progredienter Verläufe bei Patienten mit subkortikalem Infarkt zu erfassen. Die Vorgehensweise war dabei bewußt am klinischen Syndrom und nicht am bildgebenden Substrat orientiert, da sich Lakunen in der Frühphase oft dem Nachweis einfacher bildgebender Verfahren entziehen.

A priori wurden daher die folgenden Fragestellungen und Hypothesen formuliert:

- Wie häufig sind progrediente Verläufe bei lakunaren, ischämischen Infarkten?

*Hypothese:* Mindestens 40% aller lakunaren Infarkte nehmen einen progredienten Verlauf.

- Gibt es Prädiktoren für einen progredienten Verlauf bei lakunaren Infarkten?

*Hypothese:* Progrediente lakunare Infarkte als Folge infratentorieller Ischämien sind häufiger als bei supratentorieller Lokalisation des Infarktes.

- Unterscheiden sich Patienten mit progredientem Verlauf der Symptomatik hinsichtlich des klinischen „Outcome“ bei Entlassung oder Verlegung von Patienten mit nicht-progredientem Verlauf?

*Hypothese:* Der initiale klinische Verlauf hat keinen Einfluß auf das resultierende neurologische Defizit zum Zeitpunkt der Entlassung oder Verlegung.