

2. Methodik

2.1. Studiendesign und -population

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung der prospektiv gewonnenen Daten einer Beobachtungsstudie, in welcher der klinische Krankheitsverlauf von Patienten mit lakunarem oder Hirnstammsyndrom während der Zeit ihres Aufenthaltes in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums-Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin dokumentiert wurde.

In der Zeit von Januar 1998 bis zum November 1999 wurden alle Patienten mit akuten cerebrovaskulären Erkrankungen prospektiv für diese Untersuchung evaluiert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die während dieses Zeitraumes wegen eines der im Folgenden näher definierten Syndrome innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik in die Klinik aufgenommen wurden und nicht intensivmedizinisch betreut werden mussten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit TIA, cerebraler oder subarachnoidaler Blutung, kortikalen Symptomen bzw. einer kortikalen Infarktlokalisierung sowie diejenigen Patienten, bei denen letztlich eine andere Diagnose gestellt wurde

2.2. Definition der Syndrome

Sieben Syndrome wurden unterschieden. Dabei sind die fünf häufigsten lakunaren Syndrome berücksichtigt (1-5), während alle anderen ebenfalls in der Literatur als lakunar beschriebenen Syndrome in einer davon getrennten Rubrik zusammengefasst wurden (6). Eine eigene Rubrik bilden die (lakunaren) Hirnstammsyndrome (0). Bei der Definition dienten die Originalbeschreibungen (C. M. Fisher, 1965-1982) und die Beschreibungen in "The Oxfordshire Community Stroke Project" (Bamford et al., 1987) sowie "The Northern Manhattan Stroke Study" (Gan et al., 1997) als Orientierung.

(0) In die Rubrik "lakunares Hirnstammsyndrom" wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit einem Syndrom zur Aufnahme kamen, dass neben einer typischen lakunaren

Symptomatik klinisch sichere Zeichen einer Affektion des Hirnstammes zeigte (z.B. internukleäre Ophthalmoplegie, „skew deviation“, Horner-Syndrom, gekreuzte Syndrome) und/oder ein typisches lakunares Syndrom mit bildmorphologisch nachgewiesener Hirnstammläsion aufwiesen.

- (1) Als “rein motorisch” wurde jedes Syndrom mit ausschließlich motorischem Defizit aufgefaßt, unabhängig davon, ob Gesicht, Arm oder Bein in gleicher Weise oder unterschiedlich schwer betroffen waren. Die Symptomatik mußte mindestens zwei der drei Regionen (Kopf, Arm und Bein) betreffen. Leichte sensible Störungen bei der klinischen Untersuchung oder vom Patienten berichtet (“Kältegefühl, Gefühl der Schwere, taubes Gefühl, Kribbeln”) schlossen die Diagnose nicht aus, insbesondere, wenn sie bei der klinischen Untersuchung im Hintergrund standen. Deutliche Lähmung in Verbindung mit Dysarthrie wurde ebenfalls als “rein motorisch” angesehen.
- (2) Als “rein sensibel” wurde eine inkomplette oder komplette, rein sensible Störung einer Körperhälfte betrachtet, bestehend aus Plus- (Kribbelparästhesien, Hyperpathie etc.) und/oder Minussymptomatik (Hypästhesie, Hypalgesie etc.). Die Symptomatik mußte mindestens zwei der drei Regionen (Kopf, Arm und Bein) betreffen.
- (3) “Rein senso-motorisch” war eine Halbseitenstörung, wenn sie motorische wie sensible Symptome beinhaltete bei Abwesenheit von Zeichen, die eine Dysfunktion des Cortex anzeigen (Aphasie, Agnosie, Amnesie, Apraxie); Dysarthrie konnte zusätzlich vorliegen. Die Symptomatik mußte ebenfalls mindestens zwei der drei Regionen (Kopf, Arm und Bein) betreffen.
- (4) Eine “ataktische Hemiparese” wurde diagnostiziert, wenn eine einseitige Ataxie mit ipsilateraler leichter Hemiparese vorlag. Hinzukommen konnte eine Dysarthrie.
- (5) Das “dysarthria-clumsy-hand syndrome” wurde als Kombination von ausgeprägter Dysarthrie und Ungeschicklichkeit einer Hand angesehen. Eine ipsilaterale, faziale Parese und gelegentlich Dysphagie wurde ebenfalls in diese Gruppe eingeordnet. Eine leichte Hemiparese schloß die Diagnose nicht aus.

(6) Der Gruppe "andere lakunare Syndrome" wurden Patienten zugeordnet, wenn sie mit reiner Dysarthrie, aber auch Hemiballismus oder –chorea, Dystonie etc. zur Aufnahme kamen. Das Syndrom wurde in Prosaform spezifiziert.

2.3. Eingesetzte Skalen bei der Dokumentation der klinischen Daten

Die „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) wurde in der zweiten Hälfte der 1980er Jahre in den USA entwickelt (Goldstein et al., 1989; Brott et al., 1989; Wityk et al., 1994) und zeigt auch bei Anwendung durch Pflegepersonal oder Studenten nach kurzem Training mit der Anwendung durch Ärzte vergleichbare Ergebnisse (Goldstein und Samsa, 1997). Aufgrund der guten Ergebnisse hinsichtlich der Reliabilität und Validität gegenüber anderen Skalen gehört sie zu den meistgenutzten Instrumenten (Lyden und Lau, 1991; de Haan et al., 1993; D’Olhaberriague et al., 1996; Muir et al., 1996; Kasner et al, 1999; Berger et al., 1999). Die „European Stroke Scale“ (ESS) ist eine neuere Skala (Hantson et al., 1994), die der NIHSS vergleichbare Reliabilität und Validität zeigte (D’Olhaberriague et al., 1996; Berger et al., 1999). In der folgenden Tabelle sind beide Skalen in englischer Sprache zusammengefasst dar- und gegenübergestellt, wie sie bei der Datensammlung benutzt wurden, weil zu dieser Zeit noch keine deutsche Version vorlag.

Tabelle 1 – Zusammengefasste Gegenüberstellung der zur klinischen Verlaufsdokumentation verwendeten Skalen

NIHSS	Points	ESS	Points
Level of consciousness	7	Level of consciousness	10
Pupillary response, best gaze, best visual and facial palsy	9	Language: Comprehension and Speech	16
Best language, dysarthria	5	Visual field and gaze	16
Best motor arm, hand function, best motor leg, plantar reflex	11	Facial movement	8
Limb ataxia	2	Motor evaluation – arm	24
Sensory (pin)	2	Motor evaluation – leg	16
Neglect	2	Gait	10
Maximale Punktzahl (entspr. max. Defizit)	38	Max. Punktzahl (entspr. geringstem Defizit)	100

Beide Skalen wurden gemeinsam benutzt, da sie sich hinsichtlich einiger Items unterscheiden und somit in der Erfassung neurologischer Defizite ergänzen. So ist allein mit

der NIHSS eine Bewertung der Sensibilität oder eines Neglect möglich, während die ESS im Gegensatz zur NIHSS eine differenzierte Beurteilung der motorischen Funktionen unter Einschluss des Gangbildes zulässt. Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass je nach Schweregrad der Funktionseinschränkung im Falle der NIHSS die Punkte bis zur maximalen Zahl addiert werden, während bei der ESS von 100 Punkten subtrahiert wird, d.h. eine hohe Punktzahl in der NIHSS bedeutet ein schweres Defizit, in der ESS dagegen ein leichtes Defizit.

Die ESS und die NIHSS zeigten gute Korrelation mit der „modifizierten Rankin Scale“ (mRS; Bonita und Beaglehole, 1988), mittels welcher ergänzend der funktionelle Status der Patienten bei Aufnahme und zum Entlassungszeitpunkt dokumentiert wurde. Während NIHSS und ESS zur Beurteilung des neurologischen Status herangezogen werden, misst die mRS „handicap in terms of disability“, also allgemein die Behinderung im Alltag (Wolfe et al., 1991; de Haan et al., 1995; Albers et al., 1998).

Tabelle 2 – Wiedergabe der „modified Rankin Scale“

Level	Description
0	No symptoms
1	No significant disability, despite symptoms; able to perform all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to perform all previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requires some help but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent, and requires constant nursing care and attention
6	Dead

Die NIHSS, ESS und mRS gibt es inzwischen auch in deutscher Version, die eine vergleichbare Reliabilität und Validität erreichte, wie die englischen Versionen (Berger et al., 1999).

2.4. Vorgehen bei der Datenerhebung

Der neurologische Status der Patienten wurde bei jeder Untersuchung mit der NIHSS und ESS dokumentiert, während eine Einschätzung des Grades der Behinderung mit der mRS nur bei der ersten und letzten Untersuchung vorgenommen wurde. Nach der Untersuchung bei der stationären Aufnahme („baseline“) wurden die Patienten im Abstand von 12 Stunden nachuntersucht. Dieses „Follow-up“ wurden durchgeführt bis zur Entlassung bzw. Verlegung der Patienten. Ein Verlauf wurde als progredient gewertet, wenn sich eine Zunahme der Punktzahl von ≥ 2 in der NIHSS ergab und/oder eine Abnahme der Punktzahl von ≥ 4 in der ESS. Entsprechend wurde eine Verbesserung der Symptomatik als solche erst bei den genannten Punktdifferenzen gewertet. Diese Definition von Verschlechterung und Verbesserung ist für die NIHSS publizierten Untersuchungen entlehnt (Brott et al., 1989; Biller et al., 1990). Da vergleichbare Daten für die ESS nicht vorlagen, wurde die obengenannte Definition in Rücksicht auf die für beide Skalen ähnliche κ -Statistik und die über das doppelte höhere Gesamtpunktzahl vorgenommen (Hantson et al., 1994).

Für die Auswertung im Hinblick auf Progredienz wurde jeder Patient einer von vier Gruppen zugeordnet, die sowohl das Vorkommen einer Progression als auch deren Zeitpunkt im Verlauf berücksichtigen:

Gruppe 0: Patienten, die zu keinem Zeitpunkt des Verlaufes Progredienz erlebten.

Gruppe 1: Patienten, die bei Aufnahme von einem progredienten Einsetzen der Symptomatik berichteten, bei denen jedoch zu keinem Zeitpunkt des Verlaufes in der Klinik Progredienz dokumentiert wurde.

Gruppe 2: Patienten, bei denen eine klinische Progredienz ausschließlich nach der stationären Aufnahme dokumentiert wurde.

Gruppe 3: Patienten, die sowohl über Progredienz in der prähospitalen Phase berichteten, als auch nach der Aufnahme eine Verschlechterung der Symptomatik zeigten.

Aufgrund der sicher nur eingeschränkten Reliabilität anamnestischer Angaben im Hinblick auf Progredienz wurden allein die Verläufe der Patienten der Gruppen 2 und 3 in der Auswertung als sicher progredient bewertet.

Außerdem wurden auf dem Erfassungsbogen das Geburtsdatum sowie Tag und Uhrzeit des Einsetzens der Symptomatik notiert und ob die Symptome beim Erwachen bemerkt wurden. Es wurde bei Aufnahme bereits das Syndrom definiert sowie die betroffene Seite des zentralen Nervensystems (rechts, links oder beidseits). An Risikofaktoren wurden arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und Hyperlipidämie differenziert.

Die **Risikofaktoren** wurden wie folgt definiert:

- (i) Ein arterieller Hypertonus wurde dokumentiert, wenn entweder eine arterielle Hypertonie bereits bekannt war oder der Blutdruck sich innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen der Symptomatik nicht normalisierte, d.h. die von der WHO definierten Grenzwerte von 140mmHg systolisch und 90mmHg diastolisch mehrfach überschritten wurden.
- (ii) Ein Diabetes mellitus wurde dokumentiert, wenn entweder ein solcher bereits bekannt war oder der bei Aufnahme kontrollierte Glucosespiegel und der vor Entlassung kontrollierte Spiegel der Glucose bei nüchternem Patienten über 5,5mmol/l bzw. 110mg/dl lag oder nach der ersten Woche nach Einsetzen der Symptomatik pathologische Werte im Tagesprofil festgestellt wurden.
- (iii) Nikotinkonsum wurde als bestehender Risikofaktor gewertet, wenn die Befragung des Patienten ergab, dass er entweder gegenwärtig oder bis vor fünf Jahren oder kürzer mindestens zehn Zigaretten am Tag rauche oder geraucht habe.
- (iv) Eine Hyperlipidämie wurde angenommen, wenn der Spiegel für das Gesamtcholesterin (nüchtern) 5,7mmol/l bzw. 220mg/dl überstieg.

Folgend sind Ausschnitte aus dem verwendeten Dokumentationsbogen gezeigt, in dem die Ergebnisse der apparativen Untersuchungen erfasst wurden.

Tabelle 3 – Zusatzuntersuchungen: Auszug 1 aus dem Dokumentationsblatt

ECD T__ M__	TTD T__ M__	SOD T__ M__	Herz	Echo T__ M__
0 normal	0 normal	0 normal	0 keine	0 nein
1 pathologisch ipsilateral	1 pathologisch ipsilateral	1 pathologisch	1 major	1 TTE
2 pathologisch kontralateral	2 pathologisch kontralateral		2 minor	2 TOE
3 pathologisch bilateral	3 pathologisch bilateral		3 beides	

Hinter der Abkürzung der Untersuchung wurde Tag und Monat der Untersuchung festgehalten (ECD: extracranieller Doppler; TTD: transtemporaler Doppler; SOD: subokzipitaler Doppler; Echo: Art der Echokardiographie – transthorakale, TTE, und transoesophageale Echokardiographie, TOE).

Ein Befund der **Doppler- und Duplexuntersuchungen** wurde als pathologisch gewertet, wenn sich eine hämodynamisch relevante Stenose von $\geq 50\%$ oder der Verschluss einer Arterie darstellte. Zusätzlich wurde unterschieden, ob pathologische Gefässbefunde an den proximalen arteriellen Gefäßen ipsi- oder kontralateral zur akuten cerebralen Läsion gelegen waren.

Die Kodierung in „major“ und „minor“ der pathologischen **Herzbeefunde** ist der Klassifikation potenzieller kardialer Emboliequellen der TOAST-Studie entlehnt (Adams et al., 1993). Folgende Befunde wurden mit „major“ kodiert: Vorhofflimmern (intermittierend oder kontinuierlich), links-kardiale Thromben, dys- oder akinetische Wandsegmente sowie mechanische Klappen. Unter „minor“ wurden zusammengefasst: links-kardiale Spontanechos, hypokinetische Wandsegmente, offenes Foramen ovale, Vorhofseptumaneurysma, Mitralklappenprolaps, Plaques in der Aorta ascendens oder Klappenfilamente (sogenannte „strands“).

Tabelle 4 – Zusatzuntersuchungen: Auszug 2 aus dem Dokumentationsblatt

CCT T__ M__	MRT T__ M__	DWI T__ M__	Abkürzungen: CCT – cranielle Computertomographie, MRT – Magnetresonanztomographie, DWI – Diffusionsgewichtete MRT. Die Dokumentation der bildmorphologischen Daten erfolgte parallel zu einer anderen Studie und enthält daher Items, die für die vorgelegte Arbeit nicht relevant sind.
0 normal/nur neu	0 normal/nur neu	0 Keine Zusatzinformation	
1 alte Lakune(n)	1 alte Lakune(n)	1 Neue Läsion vs. T2/T1+KM	
2 Leukoaraiose	2 Leukoaraiose	2 Läsion größer als MRT	
3 Komb. 1+2	3 Komb. 1+2	3 Läsion kleiner als MRT	
4 Andere	4 andere	4 Komb. 1+2 od. 1+3	
0 Zeigt aktuelle Läsion nicht	0 zeigt aktuelle Läsion nicht		
1 zeigt aktuelle Läsion	1 zeigt aktuelle Läsion		

Die Dokumentation der **CT-** und ggf. auch **MRT-Befunde** erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der Frage, ob die klinisch aktuell relevante Läsion visualisiert werden konnte. Eine ggf. zusätzlich durchgeführte Diffusionswichtung wurde im Rahmen einer anderen, parallel dazu durchgeführten Studie v.a. im Hinblick auf einen Informationsgewinn gegenüber den anderen Untersuchungsverfahren dokumentiert.

Darüber hinaus wurde die Lokalisation der Läsionen (supra- oder infratentoriell, Capsula interna, Corona radiata, Striatum, Thalamus, Mittelhirn, Pons, Kleinhirn, Medulla oblongata) notiert (in der Tabelle nicht gezeigt).

Die Form der antithrombotischen Behandlung wurde sowohl bei Aufnahme als auch bei jeder Verlaufsuntersuchung dokumentiert, wobei die in Tab. 5 genannten Behandlungsvarianten unterschieden wurden.

Tabelle 5 – Gerinnungshemmende Behandlung

0 keine Behandlung	Keine Behandlung“ wurde auch notiert, wenn die Behandlung mit Antikoagulantien seit mindestens einer Woche abgesetzt war bzw. der aktuelle Wert nach Quick >50% oder die aPTT <40 Sekunden betrug. Eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS – gewöhnliche Dosis: 250mg/d), Ticlopidin (2x250mg/d)
1 ASS/Ticlopidin/Clopidogrel	
2 Heparin sc.	
3 Komb. 1+2	
4 Heparin iv.	
5 orale Antikoagulation	
6 Komb. 1+4	
7 Fibrinolyse	

oder Clopidogrel (75mg/d) wurde als solche dokumentiert, wenn diese seit mindestens 24 Std. durchgeführt wurde. Dieses Zeitkriterium galt ebenfalls für Heparin sc. (2x5000 bis 2x7500 U/d). Für die antikoagulative Behandlung war gefordert, dass die aPTT mindestens auf das Doppelte des Ausgangswertes verlängert war (Heparin i.v.) oder aber der Wert nach Quick <50% betrug. Eine fibrinolytische Behandlung wurde mit „recombinant tissue Plasminogen Activator“ (rtPA) durchgeführt, was zum Zeitpunkt des folgenden „follow-up“ gekennzeichnet wurde.

Die Entscheidung zur Durchführung von Zusatzdiagnostik oblag, wie auch die Akutbehandlung, bei allen rekrutierten Patienten den jeweils behandelnden Ärzten.

2.5. Statistik und Datenpräsentation

Die so ermittelten Daten wurden zahlenkodiert erfasst und gespeichert. Die Speicherung und statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung eines kommerziellen Kalkulationsprogramms (Microsoft Excel 2000).

Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten wurde der Chi-Quadrat-/Vier-Felder-Test und der Test nach Fisher-Yates sowie der student's t-Test verwendet, wobei ein p-Wert von 0,05 (Irrtumswahrscheinlichkeit) als Grenzwert einer statistischen Signifikanz angesehen wurde.