

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung wurde prospektiv der Verlauf von 115 Patienten mit subkortikalen Infarkten dokumentiert, die über einen Zeitraum von 23 Monaten in der Neurologischen Abteilung des Klinikums-Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin stationär behandelt wurden. Dabei standen die Fragen nach der Prävalenz progredienter Verläufe bei diesen Infarkten, nach möglichen Prädiktoren sowie dem „Outcome“ bei progredientem Verlauf versus nicht-progredientem Verlauf im Vordergrund der Untersuchung.

800,9% der Patienten (n=93) wurden innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik eingeschlossen. Ein progredienter klinischer Verlauf wurde bei fast einem Drittel (32,2%, n=37) der 115 Patienten festgestellt, wobei eine Progression der Symptome innerhalb der ersten 4 Tage nach Aufnahme am häufigsten war (75% der Fälle). In der Feststellung eines verschlechterten klinischen Befundes waren Veränderungen anhand der verwendeten Skalen (NIHSS und ESS) nur in 45% der Untersuchungen gleichsinnig. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten mit progredientem Verlauf (60%, n=22) wurde Progredienz einmalig festgestellt.

Ein progredienter Verlauf war bei Patienten mit lakunaren Infarkten des Hirnstamms seltener als bei anderen lakunaren Läsionen. Patienten mit progredientem Verlauf hatten bereits bei Aufnahme ein größeres neurologisches Defizit (zweiseitiger student's-t-Test;  $p < 0,004$  für NIHSS und ESS). Im klinischen Verlauf kam es bei den Patienten ohne Progredienz zu einer Verbesserung des klinischen Befundes (zweiseitiger student's-t-Test;  $p < 0,05$  für NIHSS und ESS), während sich Patienten mit Progredienz nicht wesentlich gegenüber dem Aufnahmebefund klinisch verbesserten. Obwohl der Beobachtungszeitraum (d.h. die Aufenthaltsdauer) bei Patienten mit Progredienz länger war (einseitiger student's-t-Test;  $p = 0,005$ ), besserten sich in der Gruppe ohne klinische Progression 78% der Patienten im

Verlauf bis zur Entlassung, während dies in der Gruppe mit klinischer Progredienz nur in 46% der Fall war ( $\chi^2$ -Test;  $p < 0,001$  für NIHSS und ESS).

Neben einem schwereren klinischen Defizit bei Aufnahme waren das Syndrom der rein motorischen Hemiparese sowie eine Infarktlokalisierung in der Capsula interna Prädiktoren für einen progredienten Verlauf.

#### **4.2. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellungen und Hypothesen**

Die erste Fragestellung betraf die Häufigkeit progredienter Verläufe und war hypothetisch mit mindestens 40% angenommen worden. Davon abweichend wiesen lediglich 32% (n=37) der Patienten nach der stationären Aufnahme einen progredienten Verlauf auf. Dies erklärt sich möglicherweise durch den Anteil von 21% (n=24) der Patienten, die von einem als progredient zu wertenden Verlauf der Symptomatik vor der stationären Aufnahme lediglich berichteten, während nach der Aufnahme in die Klinik bei diesen keine Progredienz mehr festgestellt wurde. Die Tatsache, dass anamnestische Angaben in der vorliegenden Arbeit nicht zur Bewertung der Verlaufsform herangezogen wurden, lässt jedoch einen höheren Anteil von Progredienz vermuten, hätte man die Kriterien für Progredienz weiter gefasst, bzw. wenn die betroffenen Patienten früher zur stationären Aufnahme gelangt wären.

Die zweite Fragestellung zielte auf mögliche Prädiktoren für Progredienz. Es war hypothetisch angenommen worden, dass ein progredienter Verlauf bei infratentoriellen Infarkten häufiger ist als bei supratentorieller Lokalisation. Entgegen dieser Hypothese fanden sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit die supratentoriell gelegenen Läsionen (insbesondere im Bereich der Capsula interna) mit Progredienz im Verlauf assoziiert, ebenso wie das Syndrom der rein motorischen Hemiparese.

Die dritte Hypothese bezog sich auf die Frage, ob ein progredienter Verlauf Einfluß auf den klinischen Zustand bei Entlassung hat. Es zeigte sich, dass Patienten mit progredientem Verlauf der Symptomatik ein signifikant schlechteres „Outcome“ gegenüber Patienten ohne Progredienz aufwiesen, obwohl sich der durchschnittliche Punktwert in den Skalen – nach Mittelwert und Median beurteilt – im Verlauf in beiden Verlaufsgruppen verbesserte,

### 4.3. Vergleich mit der bisher vorliegenden Literatur

#### 4.3.1. Allgemeiner Vergleich mit Studien zu subkortikalen Infarkten

Im Folgenden werden zunächst Basischarakteristika aus 2 allgemeinen Studien zu subkortikalen Infarkten im Vergleich mit der vorgelegten Arbeit diskutiert. Es handelt sich hierbei um eine Veröffentlichung der im Rahmen des „Oxfordshire Community Stroke Projects“ (OCSP) gewonnenen Daten (Bamford et al., 1987) und um eine Arbeit aus dem „Hospital de la Santa Creu i Sant Pau“ in Barcelona (Arboix et al., 1990).

Das OCSP hatte zum Ziel, Informationen über die Bedingungen, die zur Entstehung eines Infarktes führen, und den natürlichen Verlauf vergleichend zu untersuchen. Die Daten wurden prospektiv erhoben. Von den insgesamt eingeschlossenen Patienten mit erstmaligen Hirninfarkten hatten 102 ein lakunares Syndrom bzw. einen subkortikalen Infarkt. Das durchschnittliche Alter betrug 71,8 Jahre. Es wurden die Syndrome der rein motorischen Hemiparese (45%), rein sensibles Syndrom (6%), senso-motorisches Syndrom (40%) und ataktische Hemiparese (9%) unterschieden.

In der Arbeit von Arboix und Mitarbeitern (1990) wurden die Daten von 227 ambulant wie stationär behandelten Patienten mit lakunarem Infarkt prospektiv erfaßt und ausgewertet. Das Alter dieser Patienten betrug durchschnittlich 60,5 Jahre. Unterschieden wurden die Syndrome der rein motorischen Hemiparese (55%), rein sensibles Syndrom (18%), senso-motorisches Syndrom (15%), ataktische Hemiparese (3%), „dysarthria-clumsy-hand syndrome“ (2%) sowie atypische lakunare Syndrome (7%).

Das Kollektiv der hier vorgelegten Arbeit umfasste 115 Patienten, die im Durchschnitt 67,2 Jahre alt waren. Es wurden (lakunares) Hirnstammsyndrom (32%), rein motorische Hemiparese (28%), rein sensibles Syndrom (4%), senso-motorisches Syndrom (13%), ataktische Hemiparese (15%), „dysarthria-clumsy-hand syndrome“ (8%) und andere lakunare Syndrome (1%) unterschieden.

Im Vergleich der zitierten Studien mit der eigenen Arbeit zeigte sich eine zum Teil beachtenswerte Differenz hinsichtlich der Prävalenz einzelner Syndrome sowie des Schweregrades des neurologischen Defizits der Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurde der prozentuale Anteil rein motorischer Hemiparesen nur noch von dem des lakunären Hirnstammsyndroms übertroffen, während in den beiden anderen Studien die rein motorischen Hemiparesen den größten Anteil darstellten. Dieser Unterschied hinsichtlich der Prävalenz rein motorischer Hemiparesen ist sehr wahrscheinlich mit der in der vorgelegten Arbeit differenzierten Gruppe lakunärer Hirnstammsyndrome zu erklären, da in dieser Gruppe, die immerhin fast ein Drittel der Gesamtkohorte ausmacht, verschiedene ‚typische‘ lakunäre Syndrome zusammengefasst sind. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass ein rein sensibles Syndrom bei Arboix et al. relativ häufig diagnostiziert wurde (18% vs. 3,5% in der eigenen Kohorte), weil in dieser Studie nicht nur stationär, sondern auch ambulant behandelte Patienten eingeschlossen wurden. Demzufolge ist anzunehmen, dass ein relativ größerer Anteil von Patienten mit nur geringem Defizit rekrutiert wurde. Zudem waren die von Arboix et al. untersuchten Patienten durchschnittlich fast 10 Jahre jünger (Mw.: 60,5 Jahre), was ebenfalls zu den Unterschieden zwischen den Studien beigetragen haben könnte. Auch wurde beispielsweise eine ataktische Hemiparese, die zu einem erheblichen klinisch-neurologischen Defizit führt und eine stationäre Behandlung eher notwendig macht, etwa fünfmal häufiger im Kollektiv der vorliegenden Arbeit diagnostiziert als bei Arboix et al. Zusätzlich spielen möglicherweise Unterschiede in der Definition der Syndrome eine Rolle. Dies könnte z.B. die unterschiedliche Prävalenz des senso-motorischen Syndroms betreffen, die im OCSP relativ hoch ist. Patienten mit einer rein motorischen Hemiparese weisen häufig leichte sensible Störungen auf (Fisher, 1982; Bamford et al., 1987), so dass dies möglicherweise auch als senso-motorisches Syndrom gewertet wird. Ein ähnlicher Unterschied in der Definition könnte auch bei der Unterscheidung von „dysarthria-clumsy-hand syndrome“ und atypischem lakunarem Syndrom vorliegen. Die Prävalenz von ersterem war bei Arboix et al. relativ niedrig, während letzteres dort häufiger diagnostiziert wurde.

Im Hinblick auf diese Basischarakteristika kann jedoch festgestellt werden, dass das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv sich nicht wesentlich von anderen publizierten Kohorten unterscheidet, also mit Kollektiven aus vorhergehenden Untersuchungen lakunärer Infarkte vergleichbar ist.

#### 4.3.2. Vergleich mit Studien zur Progredienz bei subkortikalen Infarkten

Wie bereits im Abschnitt 1.1. dargestellt, ist ein Vergleich der Prävalenz von Progredienz in verschiedenen Studien aufgrund zahlreicher methodischer Differenzen schwierig (Gautier, 1985; DeGraba et al., 1999; Steinke und Ley, 2002). Hierzu zählen u.a. unterschiedliche Definitionen von „Progredienz“, die Heterogenität der untersuchten Hirninfarkte sowie die eingesetzten Messinstrumente zur Feststellung von Progression.

Bisher wurden lediglich drei Arbeiten publiziert, welche gezielt die klinische Progredienz bei Patienten mit lakunaren Infarkten untersucht haben (Lodder und Gorsselink, 1985; Nakamura et al., 1999; Serena et al., 2001). Eine weitere Studie untersuchte die Prävalenz von und mögliche Prädiktoren für eine Progredienz motorischer Defizite bei verschiedenen Typen von Hirninfarkten (Steinke und Ley, 2002). Die Basischarakteristika der Patienten dieser Studien werden in Tabelle 14 denen der eigenen Kohorte gegenübergestellt.

Tabelle 14 – Charakteristika der Kollektive anderer Studien im Vergleich mit der eigenen Kohorte

	Lodder und Gorsselink, 1985	Nakamura et al., 1999	Serena et al., 2001	Steinke und Ley, 2002 <sup>1)</sup>	eigene Daten	
Patienten (n)	73	92	113	92 (40)	115	
Alter (Mw.)	64/71 <sup>2)</sup>	69,4	69,7	68	67,2	
Progredienz (%)	36	27	23,9	23,9 (32,5)	32,2	
rein motorische Hemiparese (%)	-	61	52	-	28	
Senso-motorisches Syndrom (%)	-	38	29	-	13	
ataktische Hemiparese (%)	-	1	4	-	15	
potenzielle kardiale Emboliequelle	11	-	34	53	32	
Risikofaktoren	Hypertonie	63	76	54	58	76
	Diab. mell.	-	20	31	30	35
	Rauchen	-	-	24	46	37
	Hyperlipidämie	-	10	-	17	58

Abkürzungen – Mw.: Mittelwert. <sup>1)</sup>In dieser Arbeit sind die Daten für subkortikale und kortikale Infarkte gemeinsam angegeben. Die Werte in Klammern beziehen sich auf Pat. mit lakunaren Infarkten. <sup>2)</sup>Hier wurde der Mittelwert für die Verlaufgruppen ohne Progredienz/mit Progredienz getrennt angegeben. ‚-‘ bedeutet: keine Angaben.

Auch hier kann im Hinblick auf die Mehrzahl der Basischarakteristika festgestellt werden, dass das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv sich nur geringfügig von den anderen Kohorten unterscheidet und somit als vergleichbar gelten kann.

Die älteste, bereits 1985 veröffentlichte retrospektive Analyse hatte zum Ziel, das initiale klinisch-neurologische Defizit und den weiteren Verlauf mit der im CCT dargestellten Morphologie der Läsionen zu korrelieren (Lodder und Gorsselink, 1985). Insgesamt wurden deutlich weniger Patienten (n=73) als in der vorgelegten Arbeit eingeschlossen; zudem wurden ausschließlich Patienten mit im CCT sichtbaren, supratentoriellen, lakunären Infarkten rekrutiert. Zudem erfolgte keinerlei Differenzierung der verschiedenen lakunären Syndrome. Dokumentiert wurden die Dauer des Intervalls zwischen Zeitpunkt des Infarkts und CCT (zwischen 5 und 7 Tagen), Alter und Geschlecht der Patienten, Prävalenz von arteriellem Hypertonus und die Prävalenz potenzieller kardialer Emboliequellen (s. Tab. 14), ein progredientes Einsetzen der Symptomatik und das klinisch-neurologische Defizit nach einem Monat. Das Defizit nach einem Monat wurde als „Outcome“ definiert und mit mild, moderat oder schwer bewertet.

In der CCT zeigte sich ein signifikant größeres Infarktvolumen ( $p < 0,05$ ) bei Patienten mit progredientem Verlauf, zudem hatten signifikant mehr Patienten mit progredientem Verlauf ein schlechtes „Outcome“ ( $p < 0,05$ ). Ein wesentlicher methodischer Unterschied im Vergleich mit der eigenen Arbeit besteht darin, dass bei Lodder und Mitarbeitern der Nachweis eines Infarktes in der CCT Einschlussvoraussetzung war, also keine klinischen Kriterien herangezogen wurden. So sind vermutlich häufiger Patienten mit größeren Infarkten eingeschlossen worden. Daher und aufgrund des retrospektiven Designs ist diese Studie nur eingeschränkt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Auch wurde das Infarktvolumen in vorliegender Arbeit nicht bestimmt, so dass kein direkter Vergleich zur Studie von Lodder und Gorsselink gezogen werden kann. Indirekt bestätigt die eigene Arbeit aber den Zusammenhang von Infarktgröße und Progredienz, da die akute Läsion signifikant häufiger bei progredientem Verlauf überhaupt visualisiert werden konnte. Ebenfalls different zur vorliegenden Arbeit wurden bei Lodder und Gorsselink nur Patienten mit supratentoriellen Läsionen eingeschlossen, während bei fast einem Drittel (32%; n=37) des in der vorgelegten

Arbeit untersuchten Kollektivs infratentorielle Strukturen betroffen waren. Da instabile Verläufe bei infratentorieller Infarktlokalisierung in der eigenen Arbeit seltener waren (24% vs. 36% bei supratentoriellen Infarkten), könnte dies den insgesamt geringeren Anteil progredienter Infarkte gegenüber der genannten Studie erklären.

Allerdings muss die Vergleichbarkeit beider Arbeiten hinsichtlich des klinischen Verlaufs eingeschränkt werden, da bei Lodder und Gorsselink unklar bleibt, wann eine Symptomatik überhaupt als progredient gewertet wurde. Es wurden zwar Patienten mit maximalem Defizit bei Einsetzen der Symptomatik von Patienten mit Zunahme der Symptomatik in den ersten Tagen unterschieden, als Kriterium für diese Unterscheidung wird aber nur darauf hingewiesen, dass der Verlauf in den ersten Tagen nach Infarkt – wahrscheinlich nach Aktendurchsicht – eingeschätzt werden konnte. Eine Skala wurde, im Unterschied zur eigenen Arbeit, nicht benutzt. Zwar konnte gezeigt werden, dass auch eine retrospektive Bewertung des neurologischen Befundes unter Verwendung validierter Skalen mit hoher Reliabilität und Validität möglich ist (Kasner et al., 1999), jedoch war z.B die NIHSS 1985 noch nicht verfügbar. Insoweit sind also die Prävalenzzahlen zur Progredienz nur sehr eingeschränkt vergleichbar.

Eine weitere retrospektive Studie ging der Frage nach, welche klinischen Charakteristika Patienten mit einer Progredienz motorischer Defizite bei lakunaren Infarkten aufweisen (Nakamura et al., 1999). Ausgewertet wurden die Daten von 92 Patienten, die aufgrund eines erstmaligen Infarktes aufgenommen worden waren. Wesentliches und für den Vergleich mit den eigenen Ergebnissen wichtiges Einschlusskriterium war der Nachweis eines supratentoriellen, entweder capsulären oder Marklager-Infarktes (Corona radiata) im CCT oder MRT. Zudem wurde Progredienz ausschließlich über eine Zunahme motorischer Defizite (Paresen) definiert, die Intervalle der Nachuntersuchungen wesentlich größer gewählt und es wurde während des Follow-up nur eine Skala benutzt. Unter Berücksichtigung dieser methodischen Unterschiede, welche zu einer beachtlichen Selektion des untersuchten Patientenkollektivs geführt haben könnten, müssen die folgenden Ergebnisse in Relation zur vorgelegten Arbeit betrachtet werden.

Die Prävalenz von Progredienz betrug bei Nakamura et al. 27%. Diese um 5% geringere Prävalenz im Vergleich zur eigenen Arbeit ist wahrscheinlich direkte Folge der oben genannten methodischen Unterschiede. Das klinisch-neurologische Defizit bei Aufnahme und der nur einmal-täglichen Nachuntersuchung (angegeben bis zum 6. Tag nach Einsetzen der Symptomatik) wurde mit der „Hemispheric Stroke Scale“ sowie die Behinderung bei Entlassung mit dem „Barthel Index“ dokumentiert und diese als „Outcome“ definiert. Die Intervalle zwischen den Nachuntersuchungen waren also etwa doppelt so groß wie in der eigenen Arbeit. Hierbei könnten progrediente Verläufe, die mit einem sogenannten „Stottern“ einhergehen, nicht erfasst worden sein. Es wurde übereinstimmend zur vorliegenden Arbeit eine validierte Skala – die „Hemispheric Stroke Scale“ – zur Dokumentation der klinischen Untersuchungsergebnisse im Verlauf benutzt. Bei der „Hemispheric Stroke Scale“ handelt es sich zwar um eine der ESS im Aufbau verwandte 100 Punkte-Skala (Adams et al., 1987), diese wurde jedoch ausschliesslich verwendet.

Es zeigte sich, dass die Prävalenz von Progredienz bis zum 4. Tag anstieg. Darüberhinaus wurde das Intervall zwischen Gewahrwerden der Symptomatik und Ankunft im Krankenhaus angegeben (Mittelwerte: bei Progredienz 9,4 Std., ohne Progredienz 10,9 Std.). In Übereinstimmung mit den vorgelegten Ergebnissen fanden Nakamura und Mitarbeiter bei Patienten mit progredientem Verlauf ein signifikant schwereres neurologisches Defizit bei Aufnahme ( $p=0,03$ ) und ein schlechteres „Outcome“ ( $p<0,001$ ). In einer multivariaten Analyse zeigte sich die Schwere des klinisch-neurologischen Defizits bei Aufnahme ( $p=0,006$ ) als unabhängiger Risikofaktor für Progredienz.

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Unterschied zu Nakamura et al. im zeitlichen Verlauf keine Zunahme der Prävalenz von Progredienz bis zum 4. Tag, sondern eine stetige Abnahme von Untersuchungen, bei denen Progredienz festgestellt wurde. Der Großteil (75%) klinischer Verschlechterungen wurde jedoch ebenfalls innerhalb der ersten 4 Tage nach Einsetzen der Symptomatik registriert. Dieser prozentuale Anteil erhöhte sich bis zum 9. Tag auf 94%.

Nakamura und Mitarbeiter unterschieden zumindest 3 der häufigsten lakunaren Syndrome, wobei in Übereinstimmung mit den vorgelegten Ergebnissen die rein motorische Hemiparese



mit fast 61% den höchsten Anteil ausmachte, während das senso-motorische Syndrom einen relativ hohen (38%) und die ataktische Hemiparese einen vergleichsweise geringen Anteil (1,1%) darstellten. In 79% fand sich eine akute Läsion in der Corona radiata, bei 21% lag die akute Läsion in der Capsula interna. Das Einschlusskriterium der supratentoriellen Lage der Läsion bei Nakamura und Mitarbeitern dürfte dazu beigetragen haben, dass nur 3 Syndrome (rein motorische Hemiparese, senso-motorisches Syndrom und ataktische Hemiparese) differenziert werden konnten. Der geforderte Nachweis einer akuten Läsion mag ebenfalls dazu geführt haben, dass insbesondere rein sensible Syndrome nicht vorkamen, da bei diesem Syndrom die akute Läsion oft wesentlich kleiner und damit häufig nicht bildgebend nachzuweisen ist (Fisher, 1982). Fisher betonte 1982 sogar, dass bis dahin bei keinem rein sensiblen Syndrom die akute Läsion in der CCT nachzuweisen war. In diesem Rahmen erscheint die Beschränkung auf motorische Defizite zur Beurteilung von Progredienz in der Arbeit von Nakamura et al. durchaus sinnvoll. Aufgrund dieser wenigen unterschiedenen Syndrome und Läsionsorte ergeben sich im Vergleich entsprechend andere prozentuale Verteilungen auch im Hinblick auf Progredienz bei einzelnen Syndromen und Lokalisationen. Die Prävalenz von Progredienz betrug bei Nakamura et al. für die rein motorische Hemiparese 20% und für das senso-motorische Syndrom 40% gegenüber 38% und 16% für die jeweiligen Syndrome in der eigenen Arbeit. In vorliegender Arbeit war die rein motorische Hemiparese signifikant mit Progredienz assoziiert ( $p=0,04$ ) und stellte somit einen Prädiktor für Progredienz dar. Der hohe Anteil des senso-motorischen Syndroms an den progredienten Verläufen bei Nakamura et al. könnte auf eine zur eigenen Arbeit unterschiedliche Definition zurückzuführen sein. In der eigenen Arbeit wurde bei Bestehen eines leichteren sensiblen Defizits trotzdem ein rein motorisches Syndrom diagnostiziert (siehe Abschnitt 2.2.).

Ebenfalls erschwert ist ein direkter Vergleich der prozentualen Anteile verschiedener Läsionsorte durch die bei Nakamura et al. geringe Differenzierung hinsichtlich potenzieller Infarktlokalisationen. Obwohl bei Nakamura et al. nur Patienten mit klinischer Erstmanifestation eines Hirninfarktes und korrespondierendem bildmorphologischem Befund rekrutiert wurden, schließt die Auswertung auch ältere Läsionen mit ein. Der geforderte Nachweis einer akuten Läsion lässt erwarten, dass überwiegend schwerer betroffene

Patienten – mit größeren Läsionen – eingeschlossen wurden, da gerade Lakunen im akuten Stadium häufig mit CCT und konventioneller MRT nicht nachzuweisen sind (Sörensen et al., 1996). Darüberhinaus unterschieden Nakamura et al. aufgrund von CCT und MRT (T2-Wichtung) das Alter der Läsionen, was möglicherweise zu einer Überbewertung der bildgebenden Diagnostik in diesem Zusammenhang führt.

Nakamura et al. fanden ebenfalls als häufigsten Risikofaktor einen arteriellen Hypertonus (76% vs. 76% in der eigenen Arbeit), während die Prävalenz von Diabetes mellitus (20% vs. 35% in der eigenen Arbeit) und Hypercholesterinämie (10% vs. 58% in der eigenen Arbeit) niedriger war. Im Gegensatz zur eigenen Arbeit, in der keiner der dokumentierten Risikofaktoren signifikant mit Progredienz assoziiert war, stellten Nakamura et al. eine signifikante Assoziation von Diabetes mellitus und Progredienz auch in einer multivariaten Analyse fest ( $p=0,02$ ). Hier könnten unterschiedliche Definitionen von Diabetes mellitus herangezogen worden sein, insbesondere, da bei Nakamura et al. die angeführten Messungen des Glukosespiegels am 1. und 2. Tag nach Infarkt durchgeführt wurden und bekanntermaßen im akuten Stadium eines Infarktes der Glukosespiegel als Folge der Sekretion von Stresshormonen erhöht sein kann (Nagi et al., 1999).

Ein Vergleich der Ergebnisse kardialer und vaskulärer Untersuchungen mit der Arbeit von Nakamura et al. ist aufgrund der dort fehlenden Angaben oder nicht durchgeführten Untersuchungen nicht möglich.

Die Frage nach der Bedeutung excitatorischer und inhibitorischer Aminosäuren für progrediente Verläufe bei lakunaren Infarkten war primäre Intention einer von Serena et al. (2001) veröffentlichten, prospektiven Untersuchung. Dennoch lassen sich auch hier Vergleiche mit der eigenen Arbeit ziehen. Bei Serena et al. wurden 113 Patienten und 50 Kontrollpersonen eingeschlossen, bei denen die Konzentration von Glutamat, GABA und Glycin im Plasma untersucht wurde. Das klinisch-neurologische Defizit wurde bei Aufnahme und einmalig nach 48 Stunden mit der „Canadian Neurological Scale“ (CNS) dokumentiert.

Progredienz wurde von Serena et al. als Abnahme des Scores um 1 Punkt definiert. Es zeigte sich eine deutlich niedrigere Prävalenz von Progredienz (23,9%) als in vorliegender Studie (32%). Dieser Unterschied könnte auf die alleinige Verwendung einer 10-Punkte

Skala, der CNS, zurückzuführen sein. In der eigenen Arbeit wurden zwei Skalen verwendet und die Patienten wurden wesentlich häufiger untersucht, so dass höchstwahrscheinlich eine differenziertere Beurteilung möglich war. Dieser methodische Unterschied kann erklären, dass sich bei Serena et al. bei Vergleich der Verlaufgruppen keine signifikante Differenz des Aufnahmescores fand, wie es in der eigenen Arbeit der Fall war.

Die Dauer des Intervalls zwischen erstmaligem Auftreten der Symptomatik und erster klinischer Untersuchung betrug bei Serena et al. höchstens 24 Stunden, während die Patienten der eigenen Arbeit bis zur 48. Stunde eingeschlossen wurden. Eine höhere Prävalenz von Progredienz sollte insbesondere aufgrund des kürzeren Einschlussfensters erwartet werden können (Rödén-Jüllig, 1997; Donnan et al., 1997; Toni, 1997; Castillo, 1999). So berichtete etwa ein Fünftel des Kollektivs der vorliegenden Arbeit zwar von einem als progredient zu wertenden Einsetzen der Symptomatik, aber ohne dass nach der Aufnahme noch Progredienz festgestellt wurde. Die trotz des längeren Einschlussfensters in der eigenen Arbeit festgestellte höhere Prävalenz von Progredienz mag ebenfalls auf die höhere Sensitivität bei Verwendung zweier Skalen sowie die weit höhere Anzahl der Verlaufsuntersuchungen zurückzuführen sein.

„Outcome“ wurde von Serena und Mitarbeitern bestimmt als Resultat der Nachuntersuchung drei Monate später, wobei das Ergebnis dieser Untersuchung mittels „modified Rankin Scale“ (mRS) und „Barthel Index“ (BI) dokumentiert wurde. Sowohl in der mRS, als auch beim BI wiesen Patienten mit progredientem Verlauf ein signifikant schlechteres Ergebnis auf ( $p=0,01$ ). Im Unterschied zu Serena et al. war das „Outcome“ in der eigenen Arbeit als Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung in eine andere Klinik definiert, lag also zeitlich wesentlich früher nach dem Akutereignis und war nicht genau festgelegt. Im Vergleich der Verlaufgruppen war dennoch auch in der eigenen Arbeit festzustellen, dass der funktionelle Status bei der letzten Untersuchung in der Gruppe mit Progredienz signifikant schlechter war, als bei stabilem Verlauf.

Serena und Mitarbeiter unterschieden ebenfalls 5 „klassische“ lakunäre Syndrome (rein motorische Hemiparese, rein sensibles Syndrom, senso-motorisches Syndrom, ataktische Hemiparese und „dysarthria-clumsy-hand syndrome“). Im Vergleich zur eigenen Arbeit waren

die relativen Anteile der einzelnen Syndrome bei Serena et al. deutlich höher beim rein motorischen Syndrom (52% vs. 28% in der eigenen Arbeit), der rein sensiblen Hemistörung (11% vs. 3,5% in der eigenen Arbeit) und der senso-motorischen Hemiparese (29% vs. 13% in der eigenen Arbeit), während die ataktische Hemiparese (4% vs. 15% in der eigenen Arbeit) und das „dysarthria-clumsy-hand syndrome“ (4% vs. 8% in der eigenen Arbeit) jeweils deutlich seltener gefunden wurden. Die z.T. deutlichen Unterschiede zur eigenen Arbeit sind hier vermutlich in der Definition einer lakunaren Hirnstammgruppe sowie möglichen definitorischen Überlappungen bei der Zordnung von Syndromen zu suchen.

Ebenso wie bei vorliegender Arbeit orientierten sich Serena et al. an der klinischen Diagnose eines lakunaren Syndroms und forderten nicht den bildmorphologischen Nachweis einer lakunaren Läsion. Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen fand sich der höchste Anteil progredienter Verläufe bei rein motorischer Hemiparese (44,4%), gefolgt vom senso-motorischen Syndrom (40,7%), im Gegensatz zur eigenen Arbeit aber auch bei rein sensiblen Syndromen (14,8%). Der sehr geringe Anteil von Patienten mit rein sensibler Hemistörung in der eigenen Arbeit (n=4, 3,5%) schränkt die Vergleichbarkeit hier allerdings erheblich ein. Alle Patienten der Arbeit von Serena et al. wurden initial mit der CT untersucht sowie nach drei und sieben Tagen mittels CT oder MRT. Die CT zeigte bei 65% der Patienten, die MRT bei 72% der Patienten die akute Läsion – insgesamt konnte die Läsion, ebenso wie in der eigenen Arbeit, bei 68% der Patienten visualisiert werden. Läsionen fanden sich zu 33% im Bereich der Basalganglien, in 55% war das supratentorielle Marklager betroffen und in 13% der Hirnstamm. Frühe Progredienz war bei Patienten mit Infarkt im Bereich der Basalganglien deutlich häufiger als bei Patienten mit Marklagerinfarkt (40% vs. 9,5%; p=0,004). Im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen zeigte sich eine höhere Prävalenz supratentoriell gelegener Läsionen (88% vs. 41,1%). Auch hier ist anzunehmen, dass die Differenzierung lakunarer Hirnstammsyndrome Ursache dieser Unterschiede ist, da bei Serena et al. keine lakunaren Hirnstammsyndrome differenziert angeführt werden.

Auch bei Serena et al. wurden die hirnersorgenden Gefäße bei allen Patienten untersucht. Bezüglich der Prävalenz ipsilateraler extra- oder intracranieller Stenosen fand sich, ebenso wie in der eigenen Arbeit, kein signifikanter Unterschied zwischen den Verlaufsgruppen. Die

Ergebnisse einer früheren Studie zur Prävalenz pathologischer Gefäßbefunde bei Patienten mit lakunaren Infarkten finden sich hiermit im Einklang (Tegeler et al. 1991), denn lediglich bei 17% in einer Kohorte von 55 Patienten mit lakunarem Infarkt im Carotisstromgebiet fand sich eine Stenose der Aa. carotides ipsi- oder kontralateral zum Infarkt.

Eine potenzielle kardiale Emboliequelle fand sich bei Serena et al. in 20,4% der Patienten (31,9% in der eigenen Arbeit), wobei ebenfalls keine Assoziation mit dem klinischen Verlauf nachweisbar war. Der relativ große Unterschied in der Prävalenz potenzieller kardialer Emboliequellen wird darauf zurückzuführen sein, dass von Serena et al. keine echokardiographischen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Außerdem wurde von Serena et al. die Prävalenz bestimmter Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum, Vorhofflimmern, früherer Hirninfarkt oder TIA) dokumentiert. Hypertonie fand sich dabei in der Gruppe mit progredientem Verlauf signifikant häufiger (univariate Analyse), wohingegen in der eigenen Arbeit kein signifikanter Unterschied der Prävalenzen verschiedener Risikofaktoren gefunden wurde. Bemerkenswerterweise wurde Hypertonie bei Serena et al. insgesamt vergleichsweise selten (54% vs. 76% in der eigenen Arbeit) dokumentiert. Da Serena und Mitarbeiter keine Angaben zur Definition für Hypertonie machen, bleibt unklar, ob die Prävalenz tatsächlich niedriger war, oder methodische Unterschiede zugrunde liegen.

17,4% der Patienten waren bei Serena et al. antiaggregativ bereits vor dem Infarkt behandelt worden. Diese Patienten gehörten alle der Gruppe ohne Progredienz an. Die Patienten der eigenen Arbeit waren in der Gruppe ohne Progredienz zu 29,5% und in der Gruppe mit Progredienz zu 24,3% antiaggregativ vorbehandelt. Als Erklärung für diesen bedeutenden Unterschied lässt sich vermuten, dass ein größerer Teil der Patienten in vorgelegter Arbeit bereits in der Krankengeschichte Ereignisse aufwies, die für eine antiaggregative Behandlung Anlass waren. Während bei Serena et al. insgesamt 29,2% der Patienten in der Krankengeschichte bereits einen Infarkt oder eine TIA aufwiesen, lässt sich aufgrund der vorgelegten Arbeit leider nichts hierüber sagen, weil Aspekte der Krankengeschichte nicht erfasst wurden.

#### 4.3.3. Progredienz bei subkortikalen versus kortikalen Infarkten

Dieser Abschnitt stellt einige Ergebnisse aus Arbeiten zu progredienten Hirninfarkten vor, in denen nicht nur subkortikale Infarkte berücksichtigt sind oder keine Spezifizierung nach Subtypen der Infarkte vorgenommen wurde.

In der Studie von Steinke und Ley (2002) wurde prospektiv die Prävalenz progredienter motorischer Defizite (Paresen waren Einschlussvoraussetzung) vergleichend bei subkortikalen und kortikalen Infarkten untersucht. Das klinisch-neurologische Defizit wurde mit der ESS dokumentiert. Ergab sich ein Hinweis auf residuale – aufgrund früherer Infarkte – bestehende motorische Defizite, wurden die Patienten nicht eingeschlossen. Insgesamt wurden die Verläufe von 92 Patienten mit ausgeprägten motorischen Defiziten ausgewertet. Bei insgesamt 23,9% der Patienten zeigte sich ein progredienter Verlauf. Von diesen Patienten hatten 59,1% einen subkortikalen Infarkt, während der Anteil subkortikaler Infarkte bei stabilem Verlauf lediglich 38,6% betrug ( $p < 0,05$ ), d.h., in dieser Kohorte fanden sich lakunare Infarkte wesentlich häufiger im Zusammenhang mit einem progredienten Defizit. Aufgrund der von Steinke und Ley angegebenen Zahlen lässt sich errechnen (die Zahl der Patienten mit lakunärem Infarkt wird in der Arbeit nicht explizit genannt), dass in dem dort untersuchten Kollektiv insgesamt nur 43,5% der Patienten einen subkortikalen Infarkt hatten. In dieser Kohorte betrug die Prävalenz von Progredienz 32,5%, ein mit der vorliegenden Arbeit (32,2%) fast identisches Ergebnis. Da die dokumentierten Risikofaktoren bei Steinke und Ley leider nur für die beiden unterschiedenen Verlaufsgruppen und nicht für die beiden Infarktsubtypen differenziert angegeben sind (einen signifikanten Unterschied bezüglich der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Verlaufsgruppen fanden die Autoren nicht), ist ein Vergleich mit den eigenen Ergebnissen nicht möglich.

Ebenso wie in der eigenen Arbeit wurden bei Steinke und Ley alle Patienten sonografisch hinsichtlich relevanter Stenosen der hirnversorgenden Arterien untersucht. Auch hier fand sich keine Assoziation von makroangiopathischen Veränderungen, insbesondere Stenosen der A. carotis interna, mit lakunaren Infarkten bzw. einer progredienten Verlaufsform.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie (Tei et al., 2000) unterstützen die Beobachtung von Nakamura et al. und der eigenen Arbeit, wonach der Schweregrad des initialen klinisch-

neurologischen Defizits gerade bei lakunaren Infarkten von prädiktiver Bedeutung für einen progredienten Verlauf ist. In der Arbeit von Tei und Mitarbeitern wurden 350 Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik untersucht werden konnten. Die Klassifikation der Infarkte wurde gemäß des OCSP vorgenommen (Bamford et al., 1987). Die Patienten wurden während der 1. Woche täglich untersucht und der Befund bei Infarkten im vorderen Stromgebiet und lakunaren Infarkten mit der „Canadian Neurological Scale“ (CNS) dokumentiert, während für Infarkte im hinteren Stromgebiet die „modified Rankin Scale“ (mRS) benutzt wurde. Bei insgesamt 141 Patienten (40,3%) wurden lakunare Infarkte diagnostiziert, von denen 26,2% einen progredienten Verlauf nahmen. In den anderen Gruppen (kleine oder große Territorialinfarkte im Carotis- oder vertebrobasilären Stromgebiet) betrug der Anteil progredienter Verläufe zwischen 6% und 42%. Auch diese Ergebnisse bestätigen, dass Progredienz bei lakunären Infarkten relativ häufig ist, auch wenn die Prävalenz in dieser Arbeit nicht ganz so hoch wie in der eigenen Kohorte war. Dies ist möglicherweise auf die Verwendung von jeweils nur einer Skala zur Dokumentation des neurologischen Defizits (und damit geringerer Sensitivität für eine Verschlechterung) zurückzuführen. Trotz der methodischen Unterschiede hatten auch bei Tei et al. Patienten mit lakunarem Infarkt und progredientem Verlauf einen signifikant schlechteren Score bei der initialen Untersuchung ( $p < 0,05$ ). Im Gegensatz zu allen anderen Infarktsubtypen war die Schwere des initialen Defizits bei lakunaren Infarkten sogar ein wesentlicher Prädiktor für Progredienz.

In einer weiteren Arbeit zur Progredienz wurden Patienten mit verschiedenen Subtypen cerebraler Infarkte (davon mindestens 17% lakunar und 7,9% Hirnstamm) prospektiv untersucht (DeGraba et al. 1999). Das neurologische Defizit wurde mittels der NIHSS dokumentiert. Klinisch-neurologische Untersuchungen wurden bei Aufnahme und in achtstündigem Abstand bis zur 48. Stunde durchgeführt. Ein progredienter klinischer Verlauf innerhalb der ersten 48 Stunden fand sich bei 31,5% der insgesamt 127 Patienten. Patientem mit einem initialen Score von  $>7$  Punkten wurden unterschieden von jenen mit einem initialen Score von  $\leq 7$  Punkten. Auch hier erwies sich das initiale Defizit als Prädiktor für einen progredienten Verlauf, da 65,9% der Patienten mit einem Score von  $>7$  binnen 48

Stunden Progredienz zeigten, während dies bei nur 14,8% mit einem Score von  $\leq 7$  der Fall war ( $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis ließ sich in der eigenen Arbeit für Patienten mit mikroangiopathischen Hirninfarkten reproduzieren (s. Abschnitt 3.2.3). Da der genaue Anteil lakunarer Infarkte sowie die festgestellte Prävalenz progredienter Verläufe bei DeGraba und Mitarb. jedoch nicht angeführt wird, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar.

Gleiches gilt für eine andere, prospektive Studie, die ebenfalls mögliche Prädiktoren für Progredienz bei Hirninfarkten untersuchte (Jørgensen et al., 1994). Eingeschlossen wurden 868 konsekutive Patienten, die stationär zur Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls aufgenommen wurden. Die Patienten wurden bei Aufnahme, am Tag nach der Aufnahme und wöchentlich bis zur Entlassung klinisch-neurologisch untersucht und das Ergebnis mit der „Scandinavian Stroke Scale“ (SSS) dokumentiert, während der Grad der Behinderung bei Entlassung anhand des „Barthel Index“ (BI) ermittelt wurde. Leider erfolgte keine Subtypisierung der Infarkte. Dennoch entsprach der Anteil von Patienten mit Progredienz (32,4%) dem in der eigenen Kohorte. Sogenannte späte Progredienz (mehr als 36 Std. nach Störungsbeginn) war bei Jørgensen et al. signifikant mit der Schwere des neurologischen Defizits bei Aufnahme assoziiert ( $p = 0,01$ ). Patienten mit progredientem Verlauf hatten bei Aufnahme nur dann eine signifikant schwerere Symptomatik ( $p = 0,01$ ), wenn sie  $\geq 12$  Stunden nach Störungsbeginn aufgenommen wurden. Bei Entlassung hingegen waren alle Patienten mit progredientem Verlauf signifikant schwerer betroffen als bei stabilem Verlauf ( $p < 0,001$ ).

In einer weiteren Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren und Prognose bei progredientem Verlauf (Davalos et al., 1990) wurden prospektiv klinische und radiologische Daten von 98 Patienten erhoben, die in weniger als 8 Stunden nach Auftreten der Symptomatik radiologisch untersucht werden konnten. Eine Subtypisierung der Infarkte wurde auch hier nicht vorgenommen. Das klinisch-neurologische Defizit wurde in der 1. Woche täglich, bis zum 2. Monat wöchentlich und nach 3 Monaten mit der „Canadian Neurological Scale“ (CNS) und zusätzlich der Grad der Behinderung mit dem „Barthel Index“ (BI) dokumentiert. Bei 40,8% der Patienten kam es zu einem progredientem Verlauf in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Im weiteren Verlauf kam es zwar zu einer



Besserung des klinisch-neurologischen Befundes in beiden Gruppen, am Ende des Follow-up-Zeitraumes waren jedoch Patienten mit progredientem Verlauf schwerer betroffen.

Zusammengefaßt kann festgestellt werden, dass trotz der teilweise erheblichen methodischen Unterschiede die Prävalenzraten der meisten angeführten Studien im Bereich der eigenen Ergebnisse lag. Dies galt interessanterweise meist auch dann, wenn gar keine genaue Spezifizierung mikroangiopathischer Infarkte erfolgt war. Insoweit läßt sich im Weiteren schlussfolgern, dass sich die Prävalenz progredienter Verläufe bei subkortikalen Infarkten offenbar nicht wesentlich von der bei anderen Subtypen cerebraler Infarkte unterscheidet. Die angeführten Daten sind aber auch Indikatoren des methodischen Dilemmas bei der Untersuchung progredienter Hirninfarkte, finden sich doch in der Literatur kaum zwei Arbeiten, die identische Definitionen für ‚Progredienz‘ oder ‚Verbesserung‘ des neurologischen Befundes benutzt hätten, ganz zu schweigen von den (wenn überhaupt) eingesetzten Skalen sowie der Untersuchungsfrequenz.

#### **4.4. Diskussion der Methodik**

In diesem Abschnitt soll u.a. kritisch auf die Methodik der vorliegenden Arbeit eingegangen werden. Als potenzielle Einflussgrößen auf die Prävalenz von Progredienz sind v.a. die zeitlichen Kriterien bei Einschluss, die Definition von Progredienz, die Untersuchungshäufigkeit, Dauer und Definition des Follow-up bzw. Outcome zu diskutieren.

Da Progredienz bei cerebralen Ischämien vor allem in der ersten Zeit nach Einsetzen der Symptomatik auftritt (Rödén-Jüllig, 1997; Donnan et al., 1997; Toni, 1997; Castillo, 1997), ist anzunehmen, dass eine zeitliche Eingrenzung der Aufnahme von Patienten bedeutenden Einfluss auf die später ermittelte Prävalenz hat. Dieses Einschlusskriterium war mit 48 Stunden in der vorliegenden Arbeit weiter gefasst als in den meisten anderen Studien zu progredienten Infarkten. Ein kürzeres Zeitfenster hätte vermutlich den Anteil progredienter Verläufe erhöht, da etwa ein Fünftel der Patienten über eine Zunahme der Symptomatik lediglich berichtete, nach der Aufnahme aber keine Progredienz mehr zeigte und entsprechend den Einschlusskriterien als nicht-progredient gewertet wurde. Es ist allerdings

denkbar, dass dieser ‚negative‘ Effekt aufgrund der hohen Frequenz klinisch-neurologischer Untersuchungen und des Einsatzes zweier komplementärer Skalen (NIHSS, ESS) zur Erfassung des Defizits ausgeglichen wurde.

Die Dokumentation der neurologischen Befunde bei den Patienten der eigenen Arbeit wies lediglich in 44,8% (n=26) der Untersuchungen, welche eine klinische Verschlechterung anzeigten, eine gleichsinnige Veränderung in beiden Skalen (NIHSS und ESS) auf. In den weiteren klinischen Untersuchungen, in denen sich Progredienz zeigte, wurde diese aufgrund der Veränderung des Scores nur einer Skala festgestellt. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass der Einsatz zweier Skalen sehr wahrscheinlich genauer in der Erfassung klinischer Defizite ist, weil keine der verfügbaren Skalen eine komplette Erfassung des neurologischen Defizits erlaubt. Die unterschiedliche Sensitivität für Progredienz der benutzten Skalen beruht einerseits am ehesten auf einigen Items, die nur in der NIHSS enthalten sind. So kommen die Merkmale „Limb ataxia“ (Extremitätenataxie), „Plantar reflex“ (Reflex nach Babinski), „Sensory“ (Sensibilität), „Neglect“ (Auslöschung und Nichtbeachtung) und „Dysarthria“ (Dysarthrie) in der ESS nicht vor. Sie zählen insgesamt 11 (29%) von 38 möglichen Punkten, die nach NIHSS vergeben werden können. Andererseits wird das Vorliegen einer Einschränkung der Gehfähigkeit nur mit der ESS, jedoch nicht mit der NIHSS erfasst. Alle diese Items (außer „Neglect“) sind bei der Bewertung von klinischen Untersuchungen bei Patienten mit lakunaren Infarkten bedeutsam. Außerdem ergaben sich eben für 2 dieser Items („Sensory“ und „Dysarthria“) in früheren Studien zur Interrater-Reliabilität gegenüber anderen Items schlechtere Werte hinsichtlich der Übereinstimmung von Untersuchungsergebnissen ( $\kappa$ -Statistik; z.B. Goldstein et al., 1989; Berger et al., 1999).

Progredienz war anhand bestimmter Veränderungen der angewandten Skalen definiert worden. Die Definition von Progredienz nach dem mittels der ESS erhobenen Score musste allerdings willkürlich festgelegt werden, da es, anders als für die NIHSS (Brott et al., 1989; Biller et al., 1990), hierzu bis dato keine Untersuchungen gab. Insgesamt wurden mittels der ESS häufiger als mit der NIHSS progrediente Befunde dokumentiert (s. Abschnitt 3.2.1.), obwohl sich die absolute Anzahl der Items in beiden Skalen nicht wesentlich unterscheidet (s. Anhang). Dies könnte suggerieren, dass der für Progression gewählte Schwellenwert von

4 ESS Punkten zu niedrig gewählt wurde. Einleuchtender erscheint allerdings die Erklärung, wonach die höhere Sensitivität der ESS für Progredienz aus der im Vergleich größeren Anzahl motorischer Items resultiert (9 vs. 5 in der NIHSS).

Da eine Zunahme motorischer Defizite vermutlich sowohl vom Patienten im Sinne zunehmender Lähmungen, als auch vom Untersucher leichter bemerkt werden als sensible oder koordinative Störungen, kann gefolgert werden, dass die Anwendung der ESS den Anteil progredienter Verläufe erhöht hat und dies möglicherweise Ursache für die vergleichsweise hohe Prävalenz von Progredienz bei Syndromen mit vornehmlich motorischen Defiziten ist. Einen ähnlichen Effekt dürfte die vergleichsweise hohe Frequenz (12-stündlich) der neurologischen Nachuntersuchungen gehabt haben, wodurch auch kurzfristige Befundschwankungen erfasst und ggf. als progredient dokumentiert wurden. Ob solche kurzfristigen Fluktuationen im Hinblick auf den weiteren Verlauf oder das neurologische Outcome bedeutsam sind, bleibt gegenwärtig unklar.

Die letzte Dokumentation des neurologischen und funktionellen Defizits erfolgte bei Entlassung/Verlegung der Patienten, im Mittel nach 10 Tagen. Dies entspricht einem relativ kurzen Zeitraum, um das Outcome nach einem Hirninfarkt zu beurteilen, da es auch nach mehreren Monaten noch zu einer deutlichen Besserung des Befundes nach einem Hirninfarkt kommen kann (Samuelsson et al., 1996). Demzufolge wird in anderen Arbeiten das Outcome oft erst nach 3 Monaten determiniert. In der vorliegenden Arbeit war bei der Festlegung der Dauer des Nachuntersuchungszeitraumes (Follow-up) davon ausgegangen worden, dass bis zur Entlassung bzw. Verlegung eine Stabilisierung der Symptomatik eingetreten war. Hingegen nun die Dynamik, mit der im weiteren Verlauf eine Besserung des neurologischen Befundes erfolgt, in jedem Fall vom Schweregrad des Ausgangsbefundes ab, wären die in der vorgelegten Arbeit zum Outcome erhobenen Daten nur eingeschränkt interpretierbar. Es gibt in der Literatur jedoch Hinweise, wonach die ‚Verbesserungskurven‘ von schwerer und weniger schwer betroffenen Patienten bereits in der Frühphase und bis zu 3 Monate parallel verlaufen (Davalos 1990). Zudem haben andere Untersucher zeigen können, dass der klinische Befund auch in der Frühphase nach Hirninfarkt einen hohen prädiktiven Wert für das weitere Outcome hat (z.B. Muir et al., 1996; Lai et al., 1998).

Ein Teil der Patienten der vorliegenden Arbeit wurde allein aufgrund der klinischen Diagnose eines lakunaren oder Hirnstammsyndroms ohne bildmorphologischen Nachweis einer Läsion eingeschlossen. Insbesondere bei stabilem Verlauf wurde seitens der behandelnden Ärzte häufig auf radiologische Nachuntersuchungen verzichtet. Demzufolge blieb bei etwa einem Drittel der Patienten die genaue Konfiguration und Lokalisation der aktuellen Läsion unbekannt, so dass möglicherweise auch einige Patienten mit nicht-lakunaren Infarkten eingeschlossen wurden. Dagegen sprechen allerdings die Ergebnisse früherer Arbeiten, welche zeigen konnten, dass ein lakunares Syndrom mit hoher Spezifität aufgrund des klinischen Bildes diagnostiziert werden kann, wenn die Syndrome hinreichend definiert sind (Boiten et al., 1991; Lodder et al., 1994). Insofern kann von einem eher geringen Anteil fälschlich rekrutierter Patienten in der vorgelegten Arbeit ausgegangen werden. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, ob eine strenge Zuordnung der Patienten, etwa anhand der TOAST-Kriterien (Adams et al., 1993), zur Rekrutierung eines homogenen Patientenkollektivs beigetragen hätte. Gemäß der TOAST-Klassifikation sollten Patienten mit lakunarem Infarkt, bei denen sich zusätzlich andere potenzielle Ursachen (Vorhofflimmern, Gefäßstenosen) finden, nicht der mikroangiopathischen Gruppe zugeordnet werden. Dem kann jedoch entgegengehalten werden, dass insbesondere Vorhofflimmern bei Patienten mit lakunarem Infarkt relativ häufig ist (10%-23%; Serena et al., 2001; Baumgartner et al., 2003) und auch in aktuellen Textbuchbeiträgen eine embolische Genese lakunarer Infarkte für wenig wahrscheinlich gehalten wird (Marti-Vilalta et al., 2004). Da außer der cerebralen Bildgebung bei Aufnahme und der Gefäßdiagnostik die Durchführung weiterer Zusatzdiagnostik optional war, läßt sich die Bedeutung dieser Untersuchungsergebnisse für den weiteren Verlauf nur eingeschränkt abschätzen. Überdies war a priori nicht festgelegt, in welchem zeitlichen Abstand z.B. zum Störungsbeginn diese optional durchgeführten Untersuchungen vorgenommen werden sollten. Basierend auf den formulierten Hypothesen war es allerdings auch nicht Ziel dieser Arbeit, den prädiktiven Wert bestimmter Zusatzdiagnostik für den weiteren Verlauf zu ermitteln.

Weiterhin wurde auf dem Dokumentationsbogen nicht erfasst, welche Komplikationen (z.B. fieberhafte Infekte) zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten und damit

zur Verschlechterung des neurologischen Status beigetragen haben könnten. Allerdings wurde Fieber bei Patienten mit Hirninfarkt frühzeitig und konsequent (ggfs. mehrstufig und mit dem Ziel der Normothermie) behandelt.

## **5. Zusammenfassung**

Seit den Veröffentlichungen von C.M. Fisher, in denen die lakunaren Syndrome in den 1960er und 1970er Jahren definiert wurden, sind viele andere Veröffentlichungen zu lakunaren bzw. subkortikalen Infarkten erschienen. Während das allgemeine Wissen über subkortikale Infarkte stetig zugenommen hat, beschäftigten sich nur wenige Untersuchungen in den vergangenen Jahren mit dem Thema der Progredienz bei diesem Infarktsubtyp, obwohl es seit einiger Zeit Hinweise gibt, dass progrediente Verläufe auch bei den subkortikalen häufig sind.

In der vorliegenden Untersuchung konnte prospektiv der akute Verlauf von 115 Patienten mit lakunarem bzw. subkortikalem Infarkt verfolgt werden. Dabei wurde der Verlauf durch ein engmaschiges „Follow-up“ dokumentiert, wie es bisher in keiner veröffentlichten Untersuchung durchgeführt wurde. Auch die Verwendung zweier validierter und reliabler Skalen während des „Follow-up“ ist bisher nicht veröffentlicht.

Die Ergebnisse zeigten bei 32% dieser Patienten einen progredienten Verlauf mehrheitlich in den ersten 4 Tagen nach Auftreten der Symptomatik und Aufnahme in die neurologische Klinik. Dabei waren die rein motorische Hemiparese, das Ausmaß des neurologisch-klinischen Defizits und die Lokalisation der akuten Läsion im Bereich der Capsula interna signifikant mit Progredienz assoziiert. Hinsichtlich des Outcome zeigte sich ein signifikant besserer Status bei Entlassung bzw. Verlegung bei Patienten ohne progredienten Verlauf.

Durch den Vergleich mit Kollektiven anderer Studien, sowohl zu anderen Charakteristika als auch zu Progredienz, konnte gezeigt werden, dass das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist.