

Aus der Abteilung Neurologie des Marien-Hospitals
Düsseldorf,
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Steinke

Progression motorischer Defizite beim Schlaganfall
- Topographie und Pathogenese der ursächlichen Hirninfarkte -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Stephan C. Ley

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. med Wolfgang Steinke

Korreferent: Prov. Doz. Dr. med Jörg Herdmann

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Fragestellung, Patienten und Methoden
 - 2.1 Patientenselektion
 - 2.1.1 Gruppeneinteilung
 - 2.2 Dokumentation
 - 2.3 Untersuchungsablauf
 - 2.4 Statistische Auswertung
3. Ergebnisse
 - 3.1 Alter und Geschlecht
 - 3.2 Vaskuläre Risikofaktoren
 - 3.3 Neurologischer Initialbefund und Verlauf
 - 3.3.1 European Stroke Scale (ESS) und Barthel-Score
 - 3.4 Durchgeführte Diagnostik
 - 3.4.1 Labordiagnostik
 - 3.4.2 Gefäßdiagnostik
 - 3.4.3 Kardiale Diagnostik
 - 3.5 Diagnose und Klassifikation
 - 3.5.1 Syndromdiagnose
 - 3.5.2 Gefäßanatomische Lokalisation
 - 3.5.3 Infarkttyp
 - 3.5.4 Pathogenetische Lokalisation
 - 3.6 Therapie
 - 3.7 Verlauf und Komplikationen
4. Diskussion
5. Literaturverzeichnis
6. Lebenslauf
7. Zusammenfassung

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1 Durchschnittsalter der Patienten
- Abb. 2a Geschlechtsverteilung der Patienten der Gruppe A
- Abb. 2b Geschlechtsverteilung der Patienten der Gruppe B
- Abb. 3 Assoziierte Symptome bei der Aufnahmeuntersuchung
- Abb. 4 Durchschnittliche modifizierte ESS-Scores
- Abb. 5 Häufigkeit verschiedener Syndromdiagnosen in beiden Studienpopulationen
- Abb. 6 Topographie der Hirninfarkte
- Abb. 7 Lakunäre Infarkte (n=13) der Gruppe A mit progredientem motorischem Defizit
- Abb. 8 Kortikale und lentikulosträre Infarkte (n=9) der Gruppe A mit progredientem motorischem Defizit
- Abb. 9 Topographie aller 22 Infarkte mit progredientem motorischem Defizit

1. EINLEITUNG

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in der Mortalitätsstatistik der Bundesrepublik Deutschland und ebenso wie in vielen anderen westlichen Ländern der wichtigste Grund für lebenslange Behinderungen. Die Gesamtinzidenz des Schlaganfalls in der Bundesrepublik betrug 1997 anhand der Auswertung der ICD-Diagnoseverschlüsselung für intracerebrale Blutungen, Verschluss cerebraler Arterien und zerebrale ischämische Attacken insgesamt 188.685 Fälle (ICD 431, 433, 434 und 435) (1), wobei ca. 75% der Schlaganfälle erstmalig auftraten. Ein Teil der Fälle zeichnet sich durch eine progrediente Verschlechterung der neurologischen Symptomatik in der Frühphase aus mit häufig persistierenden ausgeprägten Behinderungen und einer höheren Mortalität (2,3). Der Anteil der Schlaganfälle mit progredienten Defiziten wird in Studien unterschiedlich angegeben und liegt nach einer neueren Übersicht zwischen 12 % und 42 % (4). Der weite Bereich der Angaben zur Häufigkeit entsteht unter anderem durch die unterschiedliche Definition von „Progression“. Einige Autoren beschränken sich auf eine Zunahme fokaler neurologischer Defizite, andere nennen die Globalverschlechterung des Patienten „Progression“. Auch der Zeitraum der Verschlechterung ist in den Studien sehr variabel: Von 48 Stunden bis zu einer Woche (4). Dabei wird teilweise zwischen einer „frühen“ und einer „späten“ Progression unterschieden. Die Kriterien, ab wann die Defizite eines Patienten „progressiv“ sind, werden in den Studien individuell sehr unterschiedlich festgelegt. Es wird nach verschiedenen Scores (Scandinavian Stroke Scale (SSS), Canadian Stroke Scale (CSS), European Stroke Scale(ESS)) oder nach Untersuchung motorischer, sensorischer und kognitiver Defizite in unterschiedlichen Zeitintervallen eingeteilt. Dabei spielen häufig

Allgemeinzustandsverschlechterungen eine Rolle, die nicht neurologischen Ursprungs sind, sondern sekundär z.B. durch die kardiale Dekompensation oder Stoffwechsellage ausgelöst werden.

Unklar ist weiterhin, welche Risikofaktoren eine Progression begünstigen und welcher pathophysiologische Mechanismus die Progression bedingt. In einem Übersichtsartikel von Röden-Jüllig (5) von zehn Studien mit progressiven Defiziten wird deutlich, dass unter der sehr weiten Definition von Progression teilweise widersprüchliche Ergebnisse auf die Frage nach den Risikofaktoren existieren. So fanden Davalos et al. (6) bei ihren Patienten einen erhöhten Blutdruck und erhöhten Blutglucosespiegel bei Aufnahme als relevanten Risikofaktor. Asplund (7) ermittelte als Risikofaktoren einen grossen, kortikalen Schlaganfall, keine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Diabetes mellitus (nicht jedoch einen erhöhten Blutglucosespiegel). Toni et al. (3) wiederum zeigten ein erhöhtes Risiko für erhöhte Blutglucosespiegel jedoch nicht für eine Diabetesanamnese. In diesen Studien wurde nicht zwischen den verschiedenen Schlaganfalltypen unterschieden. In einer Studie von Tei et al. (8) wurde dagegen diese Differenzierung vorgenommen und hierbei zeigten vor allem Infarkte im anterioren Stromgebiet (41,9%), gefolgt von lakunären Infarkten (26,2%) ein hohes Risiko zur Progression. Nakamura (9) hingegen konnte einen Zusammenhang zwischen progressiven lakunären Infarkten und einer Diabetes- und Bluthochdruckanamnese nachweisen.

Wenngleich also insgesamt Hinweise für eine pathogenetische Bedeutung einer diabetischen Stoffwechsellage bzw. einer arteriellen Hypertonie vorliegen, existieren nur unzureichende beziehungsweise widersprüchliche Daten über andere Risikofaktoren und insbesondere über die Relevanz ätiologisch unterschiedlicher Formen des Schlaganfalls für progressive motorische Defizite. Die vorliegende Arbeit

geht daher der Frage nach, welche Pathophysiologie den Hirninfarkten zu Grunde liegt, die mit einer Verschlechterung der motorischen Funktionen in der frühen Phase des Schlaganfalls assoziiert sind.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patientenselektion

Die Patienten der Studienpopulation wurden aufgrund definierter Kriterien ausgewählt aus 941 in der neurologischen Abteilung des Marienhospital Düsseldorf stationär behandelten Fälle der Jahre 1997 - 1999 mit akutem Schlaganfall. Die Patienten der Jahre 1997 und 1998 wurden retrospektiv selektiert anhand der Durchsicht aller Krankenakten von Patienten, die nach der ICD-Verschlüsselung einen Hirninfarkt in diesem Zeitraum erlitten hatten. Die Patienten während des Jahres 1999 wurden vom aufnehmenden Neurologen untersucht und bei Erfüllung der Auswahlkriterien prospektiv in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren:

1. Ausgeprägtes motorisches Defizit, das anhand der motorischen Items der European Stroke Scale (ESS, 10) quantifiziert wurde. Die Summe der Punkte für die 7 rein motorischen Items (Armhalteversuch, Abduktionsversuch des Armes, Handgelenksextension, Daumen-Zeigefinger-Versuch, Beinhalteversuch, Beiflexion, Dorsalflexion des Fusses) der ESS durfte höchstens 25 von 42 möglichen Punkten betragen, um als ausreichend schweres motorisches Defizit eingestuft zu werden. Es durfte jedoch keine vollständige Hemiplegie vorliegen (ESS < 8 Punkte).
2. Es durfte keine schwere Störung der Bewußtseinslage vorliegen.
3. Das maximale Defizit musste innerhalb von fünf Tagen seit der Aufnahme aufgetreten sein.
4. Das Hauptdefizit musste motorisch sein, andere Nebensymptome waren erlaubt, durften aber nicht überwiegen.

5. Das akute Defizit musste durch einen ischämischen Hirninfarkt verursacht worden sein. Blutungen wurden ausgeschlossen.

Von den 941 Patienten wurden dementsprechend 208 wegen eines hämorrhagischen Infarktes, 49 wegen kompletter Hemiplegie, 44 wegen komatöser Bewußtseinslage und 582 wegen zu geringen motorischen Defiziten oder nicht-motorischen Defiziten ausgeschlossen. (Manche Patienten erfüllten gleich mehrere Ausschlusskriterien)

Insgesamt erfüllten 92 Patienten die Einschlusskriterien. Von diesen Patienten waren 41 männlich und 51 weiblich mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren (28-95 Jahre).

2.1.1 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden nach vollständiger Dokumentation aller Daten während des stationären Aufenthaltes in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A waren dabei die Patienten, bei denen sich die Defizite progredient entwickelten. Die Kriterien für eine Progredienz waren:

- Eine Verschlechterung des ESS um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur initialen Untersuchung;
- Diese Verschlechterung musste innerhalb von 5 Tagen nach Anfang der Schlaganfallsymptome auftreten;
- Die Verschlechterung durfte nicht durch einen Reinfarkt verursacht worden sein
- Die Progression musste die motorischen Defizite betreffen und nicht Resultat einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes sein, z.B. erhöhter Hirndruck,

Beatmungspflichtigkeit, kardiale Komplikation (Myokardinfarkt), pulmonale Komplikationen (Pneumonie) etc.

Nach diesen Kriterien waren 22 Patienten mit progredienten Paresen in Gruppe A, die anderen 70 Patienten in Gruppe B einzuordnen.

2.2 Dokumentation

Für jeden dieser 92 Patienten wurde ein Untersuchungsbogen mit 381 Items ausgefüllt, der sich an der Dokumentation der Deutschen Schlaganfall Datenbank orientierte (11). Die klinisch-neurologische Untersuchung wurde nach Einarbeitung von mir unter Supervision des aufnehmenden bzw. behandelnden Arztes durchgeführt und anschliessend dokumentiert. Die retrospektive Dokumentation nach der Krankenakte wurde in jedem Einzelfall durch Prof. Steinke geprüft. Folgende Daten wurden erfasst:

1. Anamnese:

- Risikofaktoren (Frühere Hirninfarkte, Hirnblutungen, transiente ischämische Attacken (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotin- und Alkoholabusus)
- Bestehende Medikation, die gerinnungsaktiv ist
- Zeitlicher Verlauf der ersten Symptome

2. Klinisch neurologischer Befund: (bei der Aufnahme und Entlassung, ggf. zusätzlich im Verlauf)

- European Stroke Scale mit gesonderter Erfassung der motorischen Items

- Barthel Score (funktionelle Behinderung)
- Neuropsychologische Symptome

3. Apparative Diagnostik:

- Bildgebende Verfahren (CCT, MRT, SPECT)
- Extra- und Transkranielle Dopplersonographie, Angiographie
- Kardiale Diagnostik (EKG, Langzeit-EKG, Blutdruck, Langzeitblutdruck, transthorakale und transösophageale Echokardiographie)
- Laborbefunde bei Aufnahme (Hb, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Blutzucker, Cholesterin, Triglyzeride, HDL, LDL, Fibrinogen, Quick, CRP)
- Körpertemperatur (rektal gemessen)

4. Therapie:

- Internistische Therapie (bei Hyper-, Hypotonie, Hyperglykämie, Beatmungspflichtigkeit, Temperatursenkung, Antiarrhythmische Therapie)
- Gerinnungshemmende Medikamente (ASS, Ticlopidin, Clopidogrel, Heparin, Cumarine)
- Thrombolyse (Zeitpunkt, Substanz und Menge)
- Andere Medikamente
- Krankengymnastische Frühmobilisation
- Operative und Interventionelle Therapie

5. Entlassungsbefund:

- Verlauf und Komplikationen anhand des ESS für motorische Defizite und des Barthel-Scores. Komplikationen während des stationären Aufenthaltes (Infektionen, Tod, Thrombose, Embolie, Ulkus, Arrhythmie, Dekubitus, Reanimation, Reinfarkt, Sepsis, Delir)
- Neuropsychologische Symptome

6. Diagnose und Klassifikation des Hirninfarktes:

- **Syndromdiagnose:** Maligner Mediainfarkt/ gemischte Aphasie mit HP/ nichtdom. Hemisphärensyndr. m. HP/ Broca-Aphasie/ Wernicke-Aphasie/ Aphasie mit flüchtiger HP/ reine Hemianopsie (ACP-Syndr.)/ Hemian. m. Raumorient.störung/ komplexe Ausfälle der nichtdom. Hemisp. mit flüchtigen HP/ Lakune: rein motorisches HS/ Lakune: rein sensibles HS/ Lakune: sensomotorisches HS / Lakune: ataktische Hemiparese/ Dysarthria-clumsy hand/ choreiforme und ballist. Störungen/ Syndr. eines Basilarisastes/ schweres Basilarisverschlußsyndr./ Wallenbergsyndrom/ Kleinhirnsyndrom/ Raumfordernder Kleinhirnininfarkt/ Status lacunaris/ SAE/ Multi-Infarkt-Syndrom mit Demenz/ Depression im Vordergr. bei diffusen vertebrobas. Ausfällen/ diffuse, nicht näher zuzuordnende Ausfälle, wahrscheinlich vaskulär/ Putamenblutung/ Thalamusblutung/ Hirnlappenblutung, operiert/ Hirnlappenblutung, nicht operiert/ pontine Blutung/ zerebelläre Blutung/ Marklagerblutung/ anderes Syndrom
- **Gefäßanatomische Lokalisation des Infarktes:** nicht klassifizierbar/ ACA/ Heubner/ AchA/ MCA präfrontalis/ MCA präcentralis/ MCA zentralis/ MCA parietalis/ MCA angularis/ MCA temp. ant./ MCA temp. media/ MCA temp. post./ MCA temporookzipit./ MCA lentikulstriär/ MCA insularis/ MCA Marklager/ MCA komplett/ PCA temp./okzip-temp./ PCA okzip.-paritokzipit./ PCA tiefe Äste/ PCA thalamogenicul./ PCA tuberothalam./ PCA choroidea post./ PCA thalamoperfor./ Grenzzone ACA-MCA/ Grenzz. MCA-MCA tief/ Grenzz. MCA-PCA/ VA/ PICA/ Basilaris penetrier. Äste/ BA Stamm/ AICA/ SCA
- **Anatomische Lokalisation:** Insula / Großhirn, kortikal, lobär/ Marklager/ Innere Kapsel/ Stammganglien, nicht weiter eingrenzbar/ Putamen/ Globus pallidus/ Thalamus/ subkortik., Kleinhirn/ kortikal, Kleinhirn/ Hirnstamm
- **Infarkttyp:** lakunär/ kortikaler Territorialinfarkt/ grosser Stammganglieninfarkt/ subkortikaler Endstrominfarkt/ kortikaler Grenzzoneninfarkt
- **Schlaganfallpathogenese:** Pathogenese unbekannt/ Embolie unklarer Quelle/ kardiale Embolie/ arterielle Embolie/ hämodynamisch verursachter Infarkt/ primär thrombotisch/ Mikroangiopathie
- **Todesursache:** Hirnstammkompression/ Hirnstammblutung/ Hirnstammischämie / Herzinfarkt/ Andere kard. Ursache/ Lungenembolie/ Pneumonie/ Sepsis/ konsumierende Erkrankung/ andere Erkrankung

2.3 Datenerhebung

Die Patienten der Jahre 1997 und 1998 wurden retrospektiv anhand der dokumentierten Untersuchungsergebnisse in den Patientenakten ausgewählt.

Dabei wurden alle Patientenakten der Patienten gesichtet, die laut der ICD-Verschlüsselung einen Schlaganfall in diesem Zeitraum erlitten hatten. Die Dokumentationsbögen wurde nach den Angaben der klinischen Untersuchungsergebnisse in der Aufnahmeuntersuchung, der apparativen Diagnostik und der Untersuchungen während der Visiten ausgefüllt.

Die Patienten des Jahres 1999 wurden beginnend mit dem Aufnahmetag prospektiv untersucht und dokumentiert. Die Daten des Untersuchungsbogens bezüglich der Anamnese wurde sowohl aufgrund der Patientenangaben als auch nach den hausärztlichen Angaben erhoben. Im Falle einer Progression wurde erneut am Tag des maximalen motorischen Defizits die motorischen Items des ESS erfasst. Ausserdem wurden alle Patienten ein oder zwei Tage vor Entlassung nochmals mit Hilfe des ESS und des Barthel-Scores untersucht und dokumentiert.

Alle Patienten des Jahres 1999 wurden von mir innerhalb von 24h nach Aufnahme anhand des Dokumentationsbogens untersucht. Durch den Radiologen wurde die Infarktlokalisierung anhand der computertomographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen bestimmt. Daraufhin wurde das betroffene Gefäßgebiet durch mich anhand einer Versorgungskarte des Gehirns ermittelt (12). Jeder Datensatz wurde von Herrn Professor Steinke hinsichtlich der verschiedenen Klassifikationen der Infarkte, Syndromdiagnosen und der Infarkttopographie überprüft. Alle Daten wurden anonymisiert und mit Zahlen verschlüsselt hinsichtlich einer eindeutigen statistischen Auswertung und in eine spezifisch erstellte Datenbank unter Microsoft Access TM eingegeben.

2.4 Statistische Auswertung

Die beiden Patientengruppen wurden unter Microsoft Excel™ und Statview™ vergleichend gegeneinander ausgewertet. Dabei wurden die Häufigkeiten der in der Anamnese angegebenen Vorerkrankungen und Riskofaktoren (frühere Hirninfarkte oder Blutungen, pAVK, KHK, Myokardinfarkt, Arrhythmia absoluta, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes verglichen. In einigen Fällen waren die angegebenen Häufigkeiten kleiner als 5. In diesem Fall wurde Fishers exakter Test benutzt, um signifikante Unterschiede nachzuweisen. Die Untersuchungsergebnisse des ESS und Barthel-Scores bei Aufnahme und Entlassung wurden mit dem Student-T-Test verglichen. Ebenfalls mit dem Student-T-Test analysierten wir die bei Aufnahme erhobenen Laborbefunde auf Unterschiede in den Gruppen A und B. Die Befunde der Gefäßdiagnostik wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes auf Häufigkeitsunterschiede in den beiden Gruppen geprüft. Die Ergebnisse der kardialen Diagnostik wurden auf Grund der niedrigen Häufigkeiten der Merkmale mit Fishers exaktem Test verglichen.

Sowohl die Häufigkeiten der verschiedenen Syndromdiagnosen also auch die Häufigkeiten der gefäßanatomischen Lokalisation, der Infarkttypen und der pathogenetischen Klassifikation wurden in beiden Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

Die in der anschliessenden Therapie verabreichten Substanzen und Massnahmen wurden in Häufigkeit der Anwendung und Größe der Menge in beiden Gruppen miteinander durch den Student-T-Test verglichen.

Mortalität und Komplikationen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes auf Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne progrediente motorische Defizite geprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Die Patienten der Studienpopulation wurden nach Dokumentation aller Daten entsprechend den Kriterien in 2.1.1 in die zwei Gruppen A (progredient) und B (nicht progredient) eingeteilt. Insgesamt verschlechterten sich bei 22 Patienten die motorischen Defizite (23,9 %) in der Akutphase und wurden somit der Gruppe A zugeordnet. Das durchschnittliche Alter der Patienten war 72,2 Jahre (53-87Jahre) in der Gruppe A und 67,3 Jahre (27-95 Jahre) in Gruppe B. Die Alters- und Geschlechtsstruktur der zwei Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede (siehe

Abb. 1: Durchschnittsalter

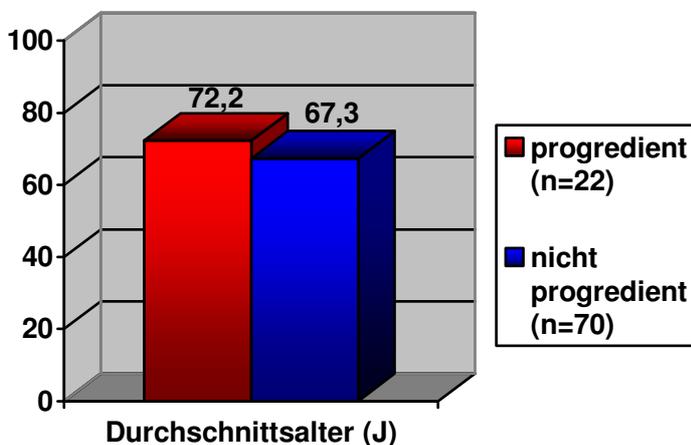


Abb. 2a: Progrediente Patienten der Gruppe A (n=22)

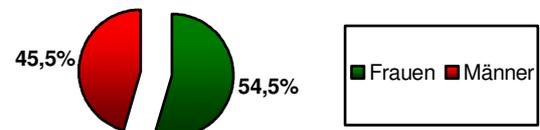
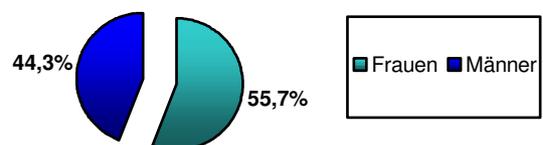


Abb. 2b: Nicht-Progrediente Patienten der Gruppe B (n=70)



Abbildungen 1, 2 a und 2b).

Die Krankenhausverweildauer betrug in der Gruppe A im Mittel 20,0 Tage (SD 10,4 Tage) und in Gruppe B 18,6 Tage (SD 11,9 Tage).

3.2 Risikofaktoren

Die bei der Aufnahmeuntersuchung vorliegenden Risikofaktoren zeigten zwar ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 1), dennoch war eine Arrhythmia absoluta bzw. eine periphere arterielle Verschlusskrankheit in Gruppe B häufiger anamnestisch vorbekannt.

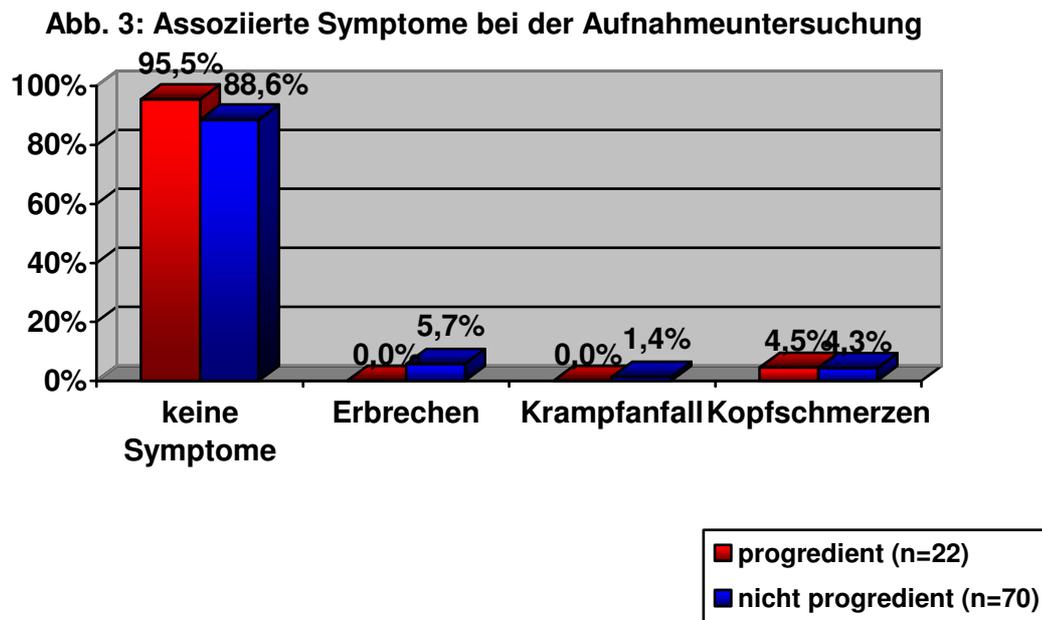
Tab.1 : Anamnestisch bekannte Risikofaktoren bei der Aufnahmeuntersuchung		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Frühere Hirninfarkte	13,6%	12,8%
Frühere intracran. Blutungen	0%	1,4%
Periphere AVK	4,5%	20%
KHK	22,7%	25,7%
Myokardinfarkt	9%	12,9%
Arrhythmia absoluta	9%	22,9%
Art. Hypertonie	50%	60%
Diabetes mellitus	27,3%	21,4%
Nikotinabusus	45,5%	45,7%
Hypercholesterinämie	22,7%	15,7%

3.3 Neurologischer Initialbefund und Verlauf

Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede in der Ausprägung der initialen Symptome und der Begleitsymptomatik. So erreichten

100% (n=22) Patienten der Gruppe A das Krankenhaus in bewußtseinsklarem Zustand, während in der Gruppe B nur 62,9% der Patienten (n=44) als bewußtseinsklar eingestuft wurden, jedoch 37,1% (n=26) eine reduzierte Bewußtseinslage hatten (p=0,0012).

Assoziierte Symptome wie z.B. Erbrechen oder Krampfanfälle traten in der später progredienten Gruppe A bei der ersten Untersuchung seltener auf als in Gruppe B (Abbildung 3), die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

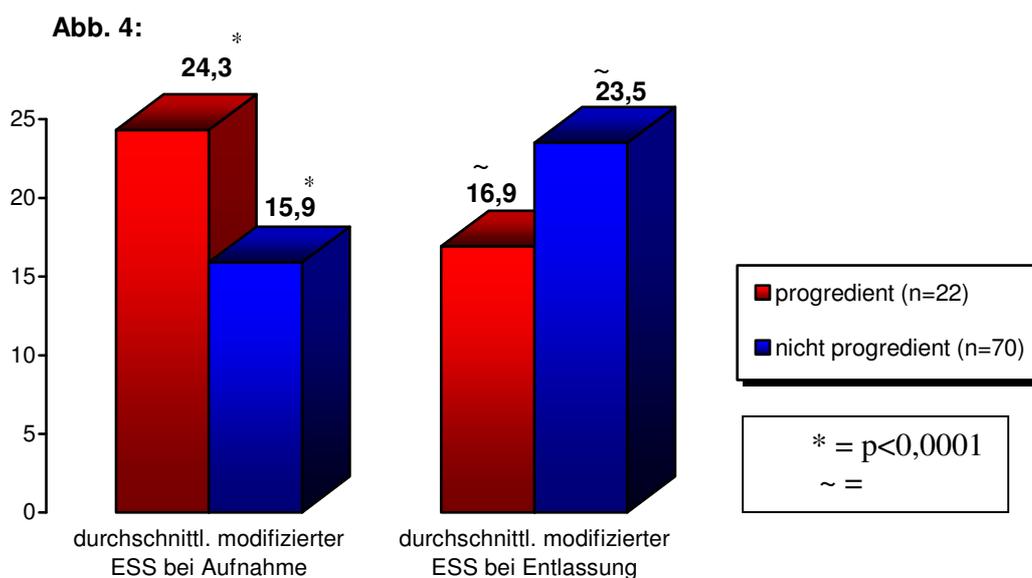


3.3.1 ESS und Bartel Scores

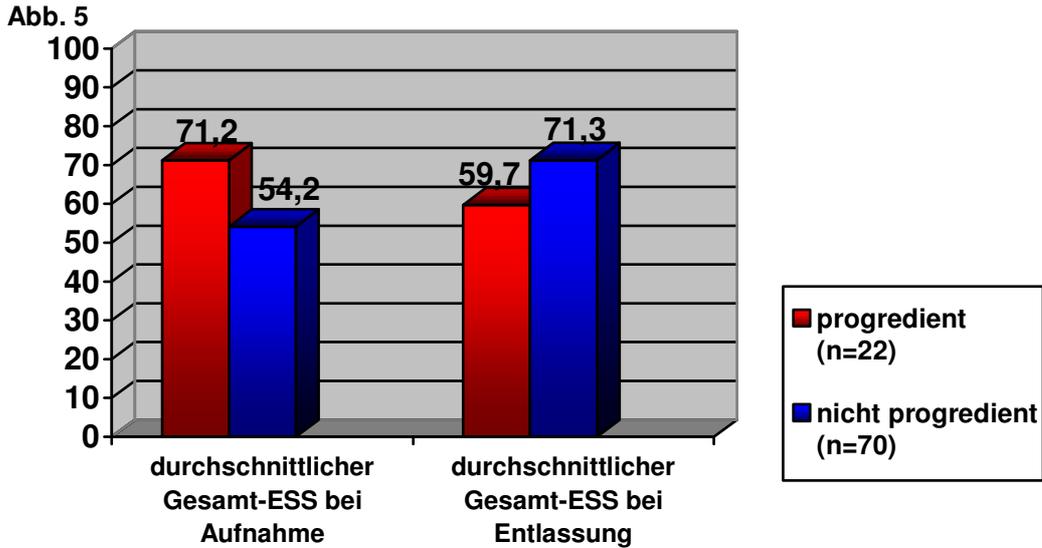
Die erhobenen neurologischen Befunde unterstützen den Eindruck der geringeren Symptomausprägung bei der initialen Evaluation in der Gruppe A. Der

durchschnittliche modifizierte motorische ESS-Score bei Aufnahme in Gruppe A war 24,3 +/- 6,9 und in Gruppe B 15,9 +/- 13,3 ($p < 0,0001$). Die durchschnittliche Punktzahl des Barthel-Scores war ebenfalls höher in Gruppe A mit 15,0 +/- 5,6 gegenüber 10,2 +/- 6,9 in Gruppe B ($p < 0,0001$).

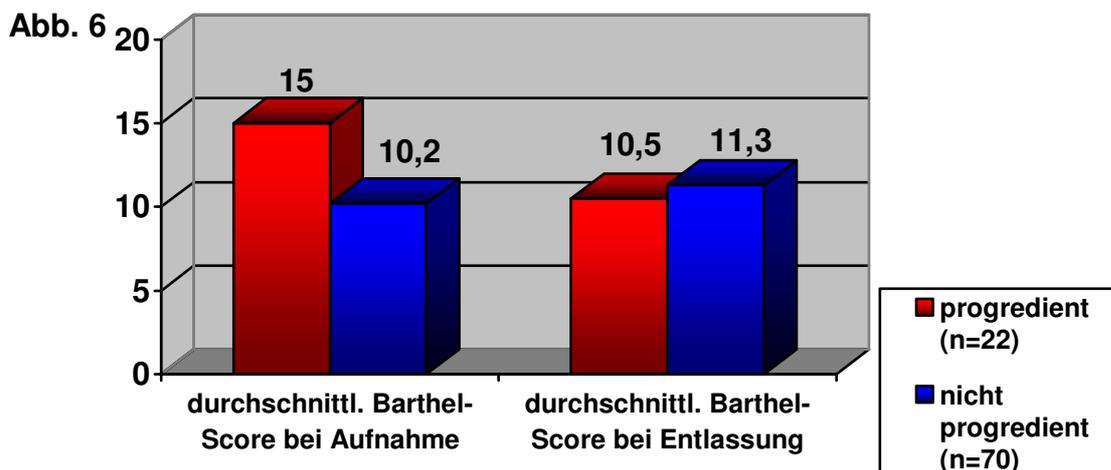
Im Verlauf nahmen die motorischen Defizite in der Gruppe A zu, in der Gruppe B war jedoch schon während des stationären Aufenthaltes eine Rückbildung zu messen. So fiel der durchschnittliche modifizierte ESS-Score bei Entlassung in der Gruppe A auf 16,9 +/- 11,4 und stieg in der Gruppe B auf 23,5 +/- 12,0 ($p < 0,0001$). (Abbildung 4)



Auch der gesamte durchschnittliche ESS-Score war in Gruppe A mit 71,2 +/- 15,3 höher als in Gruppe B mit 54,2 +/- 26,5 bei Aufnahme ($p < 0,01$) und fiel bei Entlassung auf 59,7 +/- 23,4 (Gruppe A) und stieg in Gruppe B auf 71,3 +/- 18,3 ($p = n.s.$). (Abbildung 5)



Die gleiche Tendenz zeigt der Barthel-Score bei Entlassung. Der durchschnittliche Score fiel in der Gruppe A von 15,0 +/- 5,6 auf 10,5 +/- 5,4 ($p < 0,0001$) und stieg in Gruppe B von 10,2 +/- 6,9 auf 11,3 +/- 6,9 ($p = n.s.$). (Abbildung 6)



3.4 Diagnostik

Neben der neurologischen Untersuchung wurde auch umfangreiche apparative Diagnostik durchgeführt. Diese erfolgte innerhalb von 24h nach Aufnahme und sollte frühe Hinweise auf die Ursache des Hirninfarktes und den Typ des Infarktes geben, um entsprechende Therapien und Prophylaxen einzuleiten. (Tabelle 2):

Tab. 2: Häufigkeit der durchgeführten apparativen Zusatzdiagnostik

Test	N (total: 92)	prozentualer Anteil
CCT	91	98,9%
MRT	32	34,8%
SPECT	1	1,1%
Angiographie	20	21,7%
Extrakranieller Doppler	90	97,8%
Transkranieller Doppler	88	95,7%
Labor: Gerinnung	92	100,0%
EKG	92	100,0%
24 Stunden-EKG /Monitor	67	72,8%
Echokardiographie	50	54,4%
Transösophageale Echokardiographie	12	13,0%

3.4.1 Labordiagnostik

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden bei jedem Patienten Blutproben abgenommen, die im Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B zeigten. Allerdings lagen die Mittelwerte einiger Parameter zum Teil bei beiden Gruppen außerhalb des Normbereiches. In beiden Gruppen waren Serumglucose, Cholesterin, Triglyzeride und CRP pathologisch erhöht. (Tabelle 3)

1.1 Tab. 3: Laborwerte bei Aufnahme

	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	p	Normbereich	Außerhalb des Normb.
Hämoglobin (g/dl)	B	69	14,5	1,8	0,196	14-16	
	A	21	14,3	1,2			
Hämatokrit (%)	B	69	42,5	5,5	0,053	40-52	
	A	21	41,9	2,9			
Thrombozyten	B	69	247217,4	83550,1	0,155	177000-406000	
	A	21	210619,1	59068,2			
Leukozyten	B	69	9991,3	3585,1	0,455	400-9000	!
	A	21	8742,9	3159,8			
Serum Glucose (mg/dl)	B	67	149,1	65,2	0,350	70-110	!
	A	20	155,2	80,4			
Cholesterin (mg/dl)	B	65	223,7	55,3	0,906	<200	!
	A	20	241,9	53,9			
Triglyzeride (mg/dl)	B	66	151,1	119,0	0,772	<150	!
	A	19	159,1	88,3			
HDL (mg/dl)	B	62	49,8	16,1	0,588	>40	
	A	17	48,8	18,2			
LDL (mg/dl)	B	63	150,9	50,5	0,644	<190	
	A	18	164,6	45,5			
Fibrinogen (mg/dl)	B	68	335,5	159,5	0,324	150-350	
	A	19	286,4	128,2			
Thromboplastinzeit (%)	B	69	102,5	15,9	0,516	75-100	!
	A	20	108,3	11,9			
CRP (mg/l)	B	48	31,8	52,9	0,107	<5	!
	A	18	50,7	164,8			

3.4.2 Gefäßdiagnostik

In Tabelle 4 ist eine Synopsis der vaskulären Befunde aus verschiedenen diagnostischen Verfahren der extrakraniellen Karotisarterien dargestellt. Es fällt auf, dass höhergradige Stenosen, subtotale Stenosen und vollständige Verschlüsse häufiger in der Gruppe B vorkommen, dies ist jedoch nicht signifikant. Dagegen finden sich nicht-stenosierende arteriosklerotische Gefäßveränderungen und geringfügigere Stenosen (bis 60%) signifikant häufiger in Gruppe A ($p < 0,05$). In 77% der 22 Patienten mit höchstgradigen Stenosen, subtotalen Stenosen und

Verschlüssen erfolgte der Hirninfarkt auf der Seite des Gefäßbefundes. Die Mehrheit von 68,2% erlitt dabei einen grossen kortikalen Territorialinfarkt, nur 13,6% der Infarkte ereigneten sich hierbei in den Basalganglien, 9% waren Grenzzoneninfarkte und 4,5% lakunäre Infarkte.

Tab. 4: Befunde der Karotisarterien		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Kein pathologischer Befund	31,8%	52,9%
Stenose <40%	31,8%	12,9%
Stenose 40-60% >*	22,7%	5,7%
Stenose 61-80%	4,5%	0%
Stenose 81-90%	9,1%	8,6%
Subtotale Stenose	0%	5,7%
Verschluss	0%	14,3%

- = p< 0,05

Im intrakraniellen vorderen Kreislauf ließen sich keine auffälligen Unterschiede in den beiden Gruppen feststellen (Tabelle 5):

Tab. 5: Befunde des vorderen intrakraniellen Kreislaufes		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Kein pathologischer Befund	86,4%	82,9%
Intrakranieller Karotisverschluss	4,5%	1,4%
Mediahauptstammstenose	9,1%	7,1%
Mediahauptstammverschluss	0%	5,7%
Anteriorhauptstammstenose	0%	1,4%
Anteriorhauptstammverschluss	0%	1,4%

Auch die Ergebnisse im Bereich der extra- und intrakraniellen vertebro-basilären Zirkulation zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Gruppe A und B (Tabelle 6). Eine leicht höhere Inzidenz von Patienten mit Basilarisstenose der Gruppe A gegenüber B war wegen der geringen Anzahl nicht signifikant.

Tab. 6: Extra- und intrakranielle Befunde der vertebro-basilären Zirkulation		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Kein pathologischer Befund (intrakraniell)	86,4%	94,3%
Kein pathologischer Befund (extrakraniell)	86,4%	85,8%
Intrakranielle Vertebrealisstenose	4,4,%	2,9%
Extrakranielle Vertebrealisstenose	4,5%	1,4%

Fortsetzung Tab. 6		
Basilarisstenose	9,1%	0%
Basilarisdilatation	0%	2,9%
Subclavian steal Phänomen	9,1%	7,1%
Hypoplasie	0%	2,9%

3.4.3 Kardiale Diagnostik

Im kardialen Risikoprofil zeigten sich außer einer nicht signifikant höheren Rate an Vorhofflimmern in der Gruppe B ($p=0,064$) keine Unterschiede zwischen den Gruppen A und B (Tabelle 7).

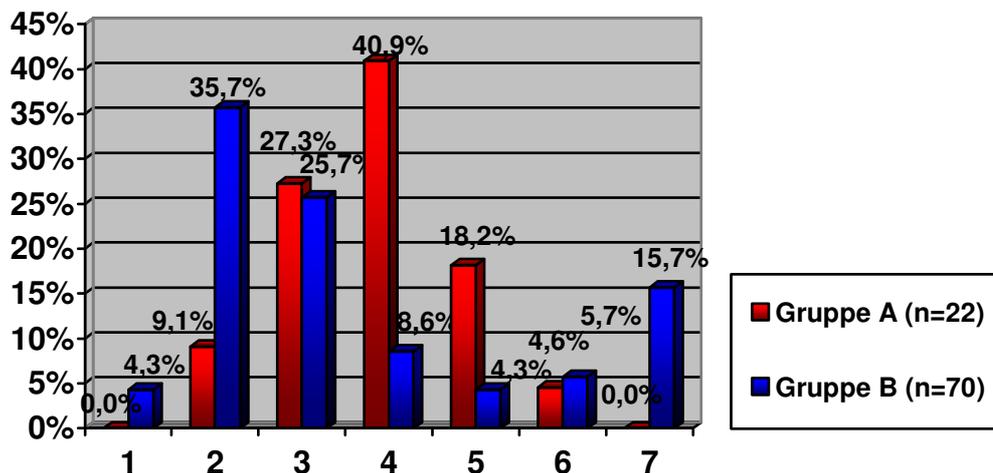
Tab. 7: Kardiale Befunde (EKG, Echokardiographie)		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Normalbefund	40,91%	37,1%
Intrakardialer Thrombus	0%	1,4%
Hypo-/Akinesie	13,6%	8,6%
Linksatriale Dilatation	0%	1,4%
Linksventrikul. Dilatation	4,5%	4,3%
Recht-Links-Shunt	0%	1,4%
Rhythmusstörungen:		
Nein	81,8%	64,3%
Vorhofflimmern	9,1%	25,7% ($p=0,064$)
Andere	9,1%	8,6%

3.5 Diagnose und Klassifikation

3.5.1 Syndromdiagnose

Die Diagnose wurde nach Abschluss der gesamten Dokumentation unter Beachtung aller Befunde während des stationären Aufenthaltes festgelegt. Wie in Abbildung 5 dargestellt wurde in Gruppe A häufig die Diagnose eines lakunären Syndroms gestellt, während in Gruppe B Hemisphärensyndrome mit und ohne Aphasie den größten Anteil ausmachten.

Abb. 5: Häufigkeiten verschiedener Syndromdiagnosen in beiden Studienpopulationen



Legende zu Abbildung 5	
1	Maligner Mediainfarkt
2	Gemischte Aphasie mit Hemiparese
3	Nichtdominantes Hemisphärensyndrom mit Hemiparese
4	Lakune: rein motorisches Hemisyndrom
5	Lakune: sensomotorisches Hemisyndrom
6	Lakune: ataktische Hemiparese
7	Anderes Syndrom

Unter den Fällen, die unter 7 (anderes Syndrom) aufgeführt wurden, sind hauptsächlich linkshemisphärische Infarkte ohne Aphasie und Infarkte einzelner Stammganglien, die in keine der 32 Kategorien (siehe Abschnitt 2.2, Dokumentation) eindeutig einzuordnen waren.

3.5.2 Gefäßanatomische Lokalisation

Nach der Karte der Gefäßversorgung des Gehirn nach Tatu et al. (12) wurden die Infarkte anhand der vorliegenden computertomographischen und magnetresonanztomographischen Bildgebung folgenden Gebieten zugeordnet (Tabelle 8).

Tab. 8: Gefäßanatomische Lokalisation der Hirninfarkte		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
1. nicht klassifizierbar	0%	1,4%
2. ACA	0%	2,9%
3. Heubner	0%	0%
4. AchA	0%	0%
5. ACM präfrontalis	0%	8,6%
6. ACM präcentralis	0%	0%
7. ACM zentralis	0%	7,1%
8. ACM parietalis	13,6%	7,1%
9. ACM angularis	0%	0%

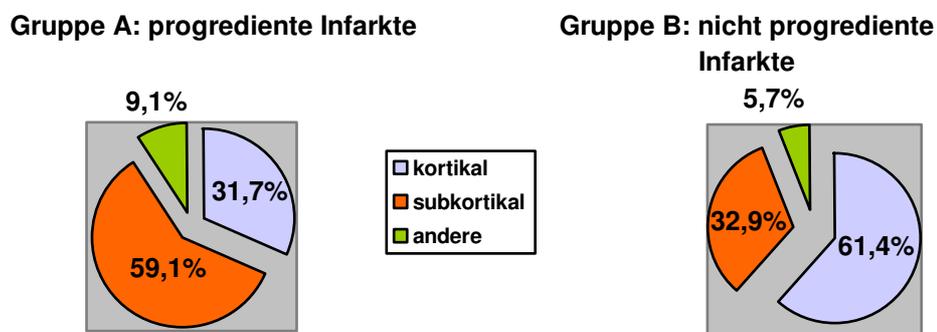
Fortsetzung Tab. 8		
10. ACM temp. anterior	0%	2,9%
11. ACM temp. media	13,6%	5,7%
12. ACM temp. posterior	0%	2,9%
13. ACM temporoookzipital	0%	1,4%
14. ACM lentikulostriär	31,8%	15,7%
15. ACM insularis	0%	0%
16. ACM Marklager	22,7%	7,1%
17. ACM komplett	4,6%	14,3%
18. ACP temp./okzip.-temporal	0%	1,4%
19. ACP okzip./paritokzipital	0%	1,4%
20. ACP tiefe Äste	0%	2,9%
21. ACP thalamogeniculata	4,6%	5,7%
22. ACP tuberothalamica	0%	0%
23. ACP choroidea posterior	0%	0%
24. ACP thalamoperforans	0%	1,4%
25. Grenzzone ACA/ACM	0%	0%
26. Grenzzone ACM/ACM tief	0%	0%
27. Grenzzone ACM/ACP	0%	5,7%
28. AV	0%	0%
29. ACPI	0%	0%
30. Ba penetrierende Äste	4,6%	2,9%
31. BA Stamm	4,6%	1,4%
32. ACAI	0%	0%

Fortsetzung Tab. 8		
33. ACS	0%	0%

ACA= A. cerebri anterior; ACM= A. cerebri media; ACP= A. cerebri posterior; AV= A. vertebralis, ACPI= A. cerebelli posterior inferior; Ba= A. Basilaris; ACAI= A. cerebelli anterior inferior; ACS= A. cerebelli superior

Wenn die Gebiete des Gehirns in kortikale, subkortikale und andere Abschnitte unterteilt werden, ergibt sich daraus folgende Verteilung (Abbildung 6):

Abb. 6: Topographie der Hirninfarkte



Dabei sind die einzelnen Gefäßgebiete anhand der Nummern aus Tabelle 8 wie folgt zugeordnet worden:

Kortikal (2,5,6,7,8,10,11,12,13,15,17,18,19,25,26,27)

Subkortikal (3,4,14,16,20,21,22,23,24)

Vertebro-basiläres Stromgebiet (1,28,29,30,31,32,33)

Die unterschiedliche Verteilung auf kortikale bzw. subkortikale Gebiete ist signifikant ($p=0,0164$).

3.5.3 Infarkttyp

Der Typ des Infarktes wurde einer der definierten anatomisch-pathogenetischen Kategorien zugeordnet oder als nicht klassifizierbar eingestuft. Hieraus ergeben sich folgende Häufigkeiten (Tabelle 9):

Tab. 9: Inzidenz bestimmter Infarkttypen in beiden Studienpopulationen		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Lakunärer Infarkt	59,1% (p <0,001)	24,3%
Kortikaler Territorialinfarkt	36,4% (p <0,001)	61,4 %
Großer Stammganglieninfarkt	4,5%	5,7%
Subkortikaler Endstrominfarkt	0%	4,3%
Kortikaler Grenzzoneninfarkt (parietal/okzipital)	0%	1,4%
Nicht klassifizierbar	0%	2,9%

Es fanden sich signifikant häufiger lakunäre Infarkte in Gruppe A und Territorialinfarkte in Gruppe B (p<0,001).

Nachfolgend sind alle lakunären (Abbildung 7) und lentikulosträren (Abbildung 8) Infarkte mit progredientem motorischem Defizit dargestellt.

Abb. 7: Lakunäre Infarkte (n=13) der Gruppe A mit progredientem motorischem Defizit

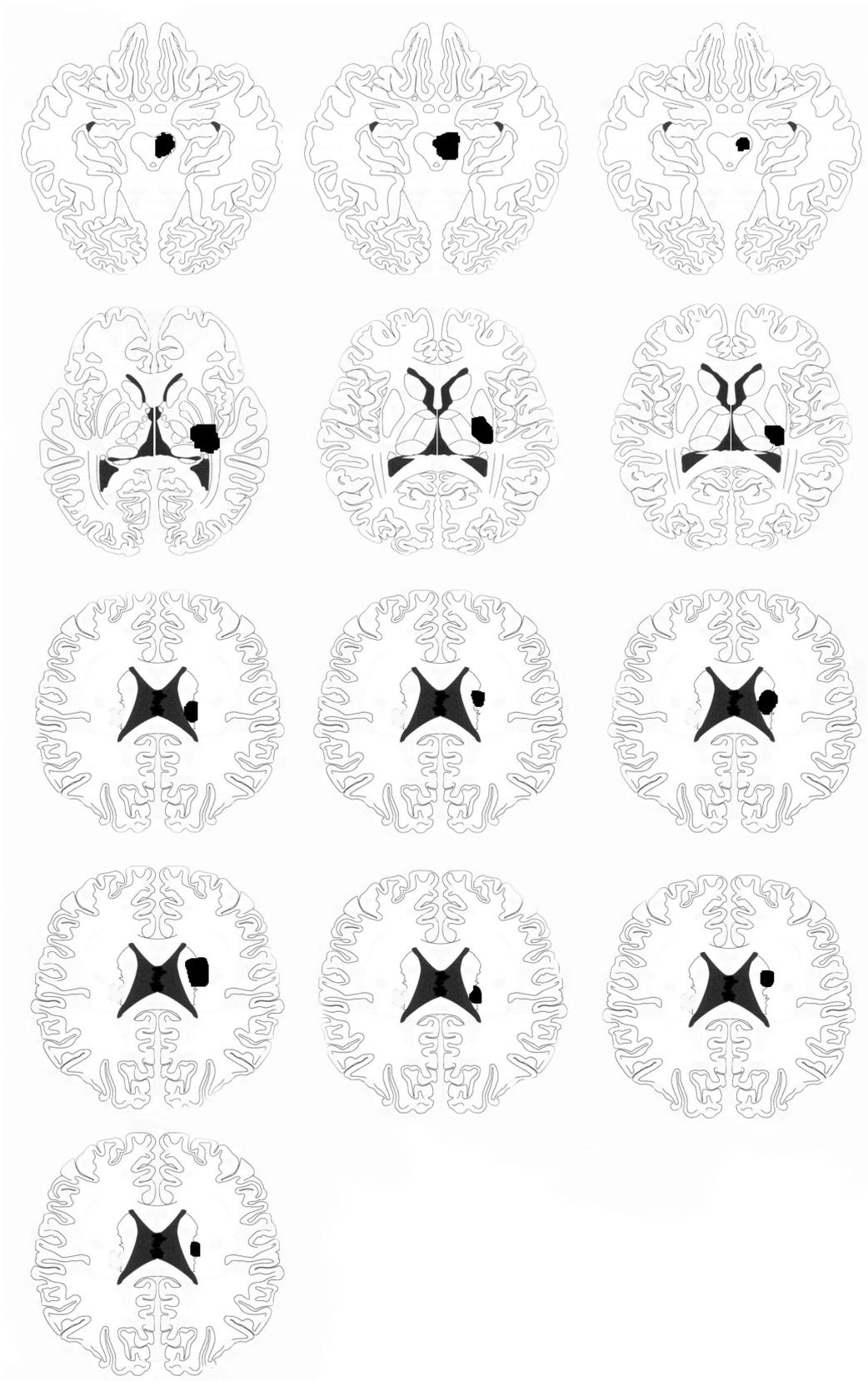
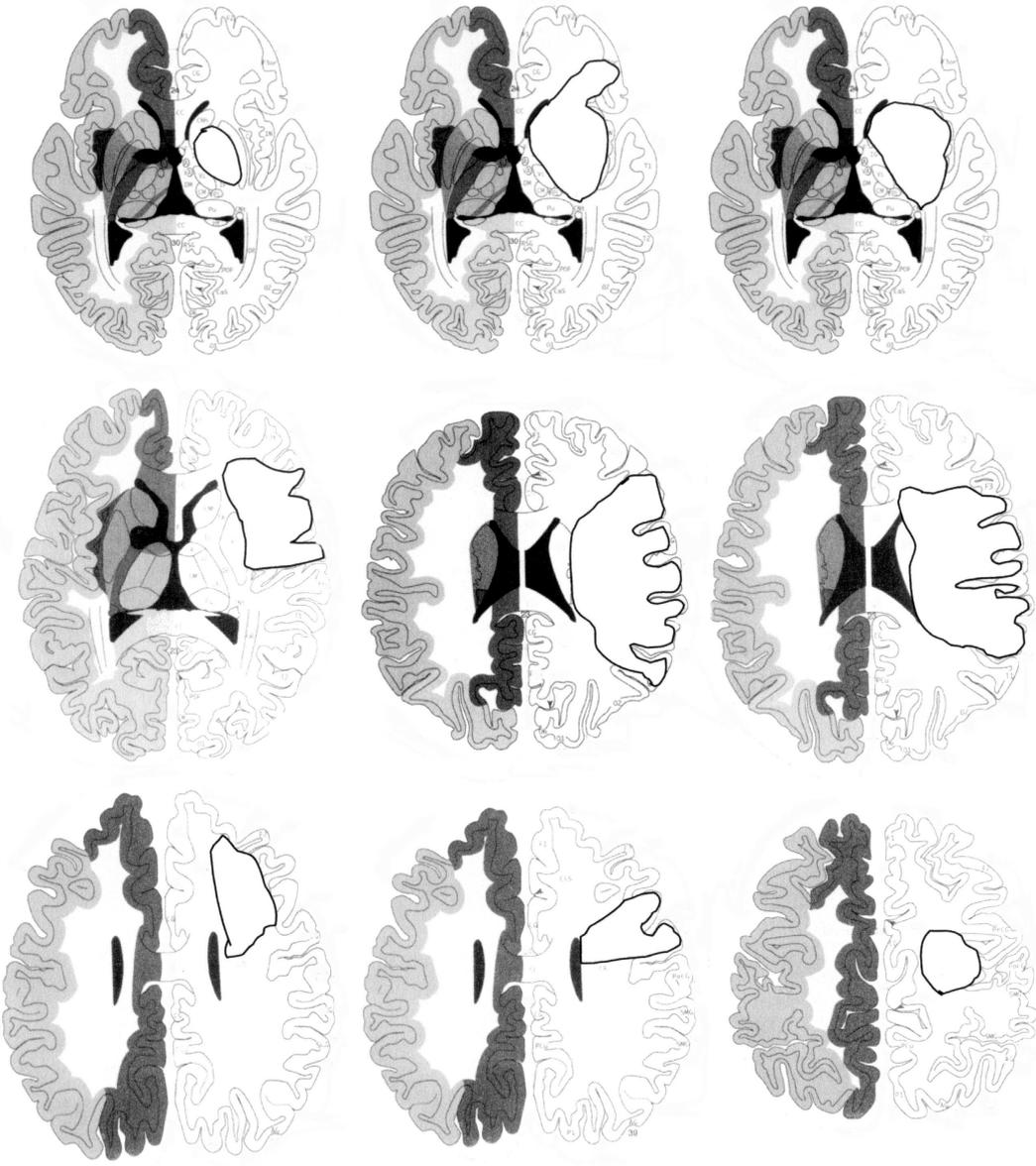
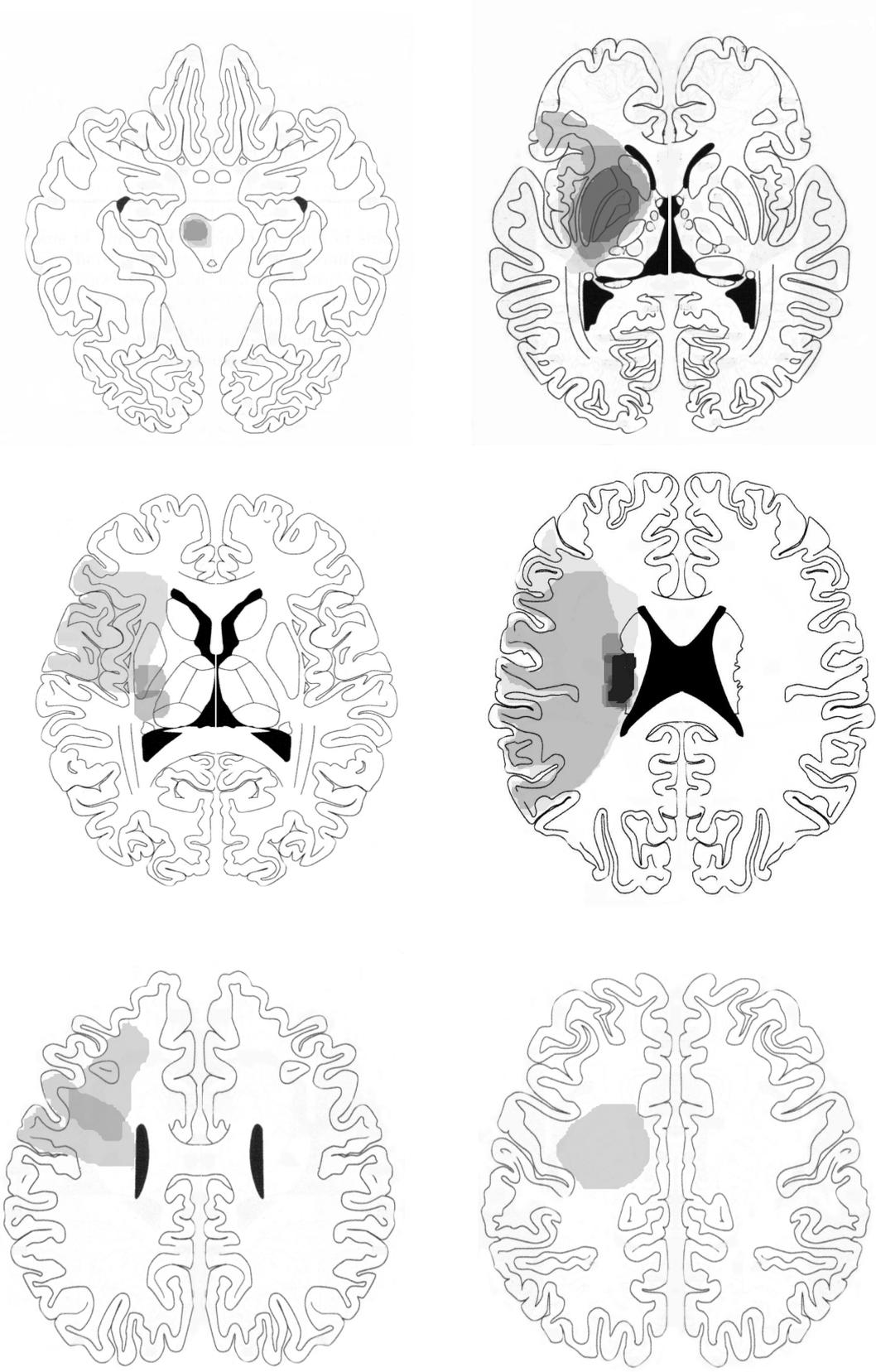


Abb. 8: Kortikale und lentikulostriäre Infarkte (n=9) der Gruppe A mit progredientem motorischem Defizit



Die Überlagerung der demarkierten Areale aller 22 progredienten Hirninfarkte der Patienten in CT- und MRT- Untersuchungen zeigt die deutliche Häufung von subkortikalen Infarkten in dieser Gruppe (Abbildung 9). Es ist durch die Überlagerung der Infarktareale gut zu erkennen, dass insbesondere die Pyramidenbahnen an verschiedenen Stellen in ihrem Verlauf betroffen sind. Schwerpunkte der Infarkte liegen in der paraventrikulären medialen Corona radiata, dem hinteren Schenkel der Capsula interna und im ponto-mesencephalen Hirnstamm bzw. Hirnschenkeln.

Abb. 9: Topographie aller 22 Infarkte mit progredientem motorischem Defizit (alle Infarkte sind auf eine Seite projiziert)



3.5.4 Pathogenetische Klassifikation

Aus allen durch Anamnese und Diagnostik gewonnenen Informationen wurde dann die Pathogenese des Infarktes ermittelt und einer der 7 Kategorien zugewiesen (Tabelle 10):

Tab. 10: Pathogenetische Klassifikation der Hirninfarkte		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Mikroangiopathie	63,6% (p<0,001)	21,4%
Arterielle Embolie	18,2%	24,3%
Kardiale Embolie	4,5%	25,7%
Pathogenese unklar	4,5%	14,3%
Embolie unklarer Quelle	4,5%	11,4%
Lokal arteriothrombotisch	4,5%	0%
Hämodynamischer Infarkt	0%	2,9%

Die Auswertung zeigt, dass mikroangiopathische Infarkte in Gruppe A signifikant häufiger vorkamen (p<0,001). Embolien (arteriell, kardial und unbekannter Quelle zusammengefasst) traten signifikant häufiger in Gruppe B auf (p<0,01).

3.6 Therapie

In 16 von 22 Fällen wurde in der Gruppe A (72,7%) eine Vollheparinisierung durchgeführt. Der initiale Bolus lag im Mittel bei 20468 IE /24h (SD 2276 IE/24h) und

war somit nur geringfügig niedriger als in der Gruppe B mit 22879 IE /24h. In dieser Gruppe war bei 33 von 70 Patienten (47,1%) aufgrund der Gefäß-/Infarktdiagnostik eine Heparinisierung notwendig. Bei fehlenden Kontraindikationen wurde außerdem eine frühe Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (100mg/die) eingeleitet. Dies traf auf 10 Patienten (54,5%) in Gruppe A und 38 Patienten (54,3%) in Gruppe B zu. Aufgrund von Substanzunverträglichkeit wurden insgesamt 3 Personen (13,6%) in Gruppe A auf eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel bzw. Ticlopidin eingestellt. Davon waren auch 6 Personen (8,6%) der Gruppe B betroffen.

In der Gruppe der später progredienten Patienten erfüllte kein Patient die Kriterien für eine frühe Thrombolysetherapie. In der Gruppe B wurden zwei Patienten mit r-tPa behandelt, da sie in kurzer Zeit nach Beginn der Symptomatik mit dopplersonographisch diagnostizierten Verschlüssen großer intracerebraler Arterien ohne Infarktdemarkation im CT das Krankenhaus erreichten. Bei beiden Patienten waren bei einem anfänglichen Befundbild nahe der Hemiplegie zum Zeitpunkt der Entlassung keine neurologischen Defizite mehr nachweisbar.

Eine große Anzahl der Patienten hatten während des Krankenhausaufenthaltes hypertensive Blutdruckwerte. Im Mittel hatten die Patienten der Gruppe A einen Blutdruck von 174/91 und in der Gruppe B 179/94. Von den nicht progredienten Patienten benötigten 10% (7 Pat.) eine temporäre und 18,6% (13 Pat.) eine kontinuierliche antihypertensive Therapie. In der Gruppe A waren es jeweils 18,2% (4 Pat.).

Aufgrund der in beiden Gruppen vorhandenen Patienten mit Vorhofflimmern wurde bei 9,1% (2 Pat.) der Fälle in Gruppe A und bei 15,7% (11 Pat.) in Gruppe B eine rhythmisierende Medikation verordnet.

3 Patienten der Gruppe A (13,6%) erhielten wegen ihrer erhöhten Blutglucosespiegel Insulin in einer mittleren Dosis von 30 IE /24h. In der Vergleichsgruppe waren es 8 Patienten (11,4%) mit einer durchschnittlichen Menge von 22 IE /24h.

Nur zwei Patienten der Gruppe B benötigten wegen einer respiratorischen Globalinsuffizienz eine Intensivtherapie mit Beatmung (2,9%).

3.7 Verlauf und Komplikationen

Insgesamt 4 Patienten verstarben während der Zeit im Krankenhaus. Alle 4 Patienten gehörten zu der Gruppe B mit nicht-progredientem motorischem Defizit. Als Todesursache wurde jeweils einmal eine Hirnstammkompression aufgrund eines raumfordernden Mediainfarktes bzw. eine Pneumonie und in 2 weiteren Fällen ein Hirnstamminfarkt verantwortlich gemacht.

Tabelle 11 zeigt im Vergleich die weiteren aufgetretenen Komplikationen.

Tab. 11: Nicht-letale Komplikationen im Verlauf		
	Gruppe A (n=22)	Gruppe B (n=70)
Cerebraler Reinfarkt	0%	5,7%
Einblutung i.d. Infarkt	0%	2,9%
Cerebr. Krampfanfall	4,6%	1,4%
Phlebothrombose	0%	0%
Lungenembolie	0%	0%
Pneumonie	9,1%	15,7%
Lungenödem	0%	4,3%

Fortsetzung Tabelle 11		
Ventilationsstörung	0%	1,4%
Herzinfarkt	4,6%	0%
Arrhythmien	0%	15,7%
Ulkus/ GI-Blutung	4,6%	5,7%
Sepsis	0%	1,4%
Harnwegsinfekt	4,6%	28,6%
Delir	0%	1,4%

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass Hirninfarkte mit einem progredienten motorischen Defizit mit dem Infarkttyp, der Infarktlokalisierung und mit der Pathogenese signifikant assoziiert sind. Häufigster Infarkttyp der Patienten mit motorisch progredienter Hemiparese ist der lakunärer Infarkt mit 59,1%. Diese hohe Inzidenz lakunärer Infarkte in Gruppe A ist im Vergleich der Häufigkeit mit Gruppe B auch statistisch signifikant. Dagegen ist der dominierende Infarkttyp unter den Infarkten der Gruppe B der kortikale Territorialinfarkt mit einer Inzidenz von 61,4%.

Die Infarkte mit progredienten motorischen Störungen (Gruppe A) sind dementsprechend überwiegend subkortikal lokalisiert. Besonders Infarkte in der Corona radiata, Capsula Interna und im Hirnstamm weisen in der Frühphase der Erkrankung eine Zunahme der Paresen auf. So fanden sich Infarkte in der Gruppe A zu 68,2% in den genannten Bereichen und nur zu 31,7% in vorwiegend kortikalen Hirnarealen. Als Pathogenese wurde in Gruppe A in annähernd zwei Drittel der Fälle eine Mikroangiopathie diagnostiziert, die nur in einem Fünftel der Patienten in Gruppe B für den Infarkt verantwortlich gemacht wurde. Dafür ist in der Gruppe B sehr viel häufiger eine Embolie für die motorischen Defizite ursächlich. Insgesamt drei Viertel der Fälle waren kardiale, arterielle und andere Embolien. In der Gruppe A machen diese Ursachen zusammen nur etwa ein Viertel aus.

Die Ergebnisse der gefäßanatomischen Verteilung progredienter Infarkte stützen diese Feststellung.

Die Beziehung zwischen Infarktlokalisierung und Risiko zur Progredienz wurde bisher nur wenig untersucht. Tei et al. stellten in einer der wenigen Untersuchungen fest, daß vor allem Infarkte im vorderen Stromgebiet (TACI) mit 41,9% häufig eine

Tendenz zur Verschlechterung der neurologischen Defizite zeigten (8). Gleich an zweiter Stelle standen dabei die lakunären Infarkte (LACI) mit einem Progredienzanteil von 26,2%. Progredienzkriterium war eine Verschlechterung um mindestens einen Punkt in der Canadian Neurological Scale (CNS) und beinhaltete damit also nicht nur motorische Defizite. Bei einem ausschliesslich motorischem Defizit mit entsprechend enger Definition für Progression ist der Anteil der sich verschlechternden Patienten mit lakunären Infarkten in unserer Studie wesentlich höher als die bisher angegebenden 26,2 % (8). Dieser anatomisch-pathogenetische Typ des Hirninfarktes ist damit ein eigenständiger Risikofaktor für die Verschlechterung von Paresen in der initialen Phase des Schlaganfalls. Das erhöhte Risiko für eine Progredienz des Infarktes bei Patienten mit einem rein motorischen Defizit gegenüber sensomotorischen Defiziten wurde bereits von Kitanaka et al. nachgewiesen (13).

Lakunen sind kleine Defekte, die nach Infarkten kleiner Arterien zurückbleiben. Die Größe des Infarktareales wird für Lakunen mit 0,2 bis 15 mm³ angegeben (14). Die betroffenen zuführenden Arterien haben im größten Teil der Fälle einen Durchmesser zwischen 100 und 400 µm (15) und dominieren in den Basalganglien, der Capsula interna und der Pons. Selten sind sie dagegen in der grauen Substanz, Radiatio optica, Corpus callosum, Cerebellum und Medulla (16). Riskofaktoren für lakunäre Infarkte sind hauptsächlich die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus mit der daraus folgenden Mikroangiopathie (15, 17, 18, 19, 20). Klinisch zeigen sich lakunäre Infarkte in 50-66% durch rein motorische Defizite im Sinne eines „Pure Motor Stroke“ (18, 19, 20, 21), wobei die Symptome in fast 30% der Fälle am Anfang mild ausgeprägt sind und erst in den ersten 36 Stunden die vollen

Ausmaße annehmen (14, 15, 22, 23). Auch schwere Verläufe bis zur kompletten Hemiparese sind dabei bekannt (15), jedoch wird den Patienten mit lakunären Infarkten in der Mehrzahl eine sehr gute Prognose zugesprochen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der Rehabilitation bis zur normalen Arbeitsfähigkeit (24, 25, 26).

Terai et al. postulierten in einer MRT-Untersuchung, dass in lakunären Infarkten die gestörte Mikrozirkulation der Aa. perforantes Ursache für eine Infarktausbreitung ist (27). Dabei ist die Ausbreitung des infarzierten Arealen abhängig von der Größe des betroffenen Gefäßes und dessen Aufteilungsstruktur (28). Durch Mikrozirkulationsstörungen kommt es zu einem Thrombuswachstum in den kleinen kollateralen Gefäßen (29, 30). Gründe für die gestörte Mikrozirkulation sind zum Beispiel endotheliale Ödeme (31), vasoaktive und koagulationsfördernde Mediatoren (32, 33), die als Folge des lokalen Entzündungsprozesses freigesetzt werden. Die Annahme, daß hauptsächlich mikrozirkulatorische Störungen für die Ausweitung des Infarktareals verantwortlich sind, wird gestützt durch die Ergebnisse früherer Studien, die eine durch chronischen Hypertonus und Diabetes mellitus veränderte Struktur und Funktion der mittleren und kleinen Gefäße im Sinne einer Mikroangiopathie (34, 35, 36) in den meisten lakunären Insulten feststellt. Nur in geringem Ausmaß wurden hierbei Embolien oder Durchblutungsstörungen der großen intra- und extrazerebralen Gefäße gefunden. Die eingeschränkte Autoregulation durch vorgeschädigte Blutgefäße lässt die Gefäße nicht mehr adäquat auf eine verminderte Perfusion reagieren und eine primäre oder sekundäre Hyperkoagulabilität in diesen Arealen führt bei einer verminderten Fließgeschwindigkeit des Blutes zum Thrombuswachstum sowohl antero- als auch retrograd.

Ein Grund für die progredienten Paresen könnte die enge Nachbarschaft von motorischen Axonen in der Pyramidenbahn und in der Corona radiata sein. In der Corona radiata sind auf engstem Raum eine Vielzahl von Systemen konzentriert: Tractus frontopontinus, Radiationes thalamicae anteriores, Tractus corticonuclearis, Radiationes thalamicae centrales, Fibrae corticospinales, Fibrae corticorubrales, Fibrae corticoreticulares, Radiationes thalamicae posteriores, Fibrae corticotectales et temporopontinae, sowie Radiatio optica et acustica (37). Schon kleine zytotoxische Ödeme der Penumbra, ausgelöst durch die exzessive Freisetzung von Glutamat in der Kernzone des Infarktes, sowie auch die direkte Glutamatwirkung (38), können die Funktion der Axone einschränken, die in der Initialphase des Infarktes wegen ihrer Lage ausserhalb der ischämischen Kernzone noch voll funktionsfähig waren. Dies wurde bisher nicht nur für große, kortikale Infarkte nachgewiesen, sondern ein Zusammenhang zwischen einem sich vergrößernden Infarktareal und progredienten Defiziten wurde auch bei kleinen, tiefen Infarkten gefunden (39). Ebenfalls beitragen zu einer Ausbreitung des Infarktareales könnte eine gestörte Mikrozirkulation, bzw. Kollateralversorgung, in deren Folge durch eine zu geringe Flussgeschwindigkeit des Blutes das Thrombuswachstum gefördert wird und das Areal mit mangelhafter bzw. nicht vorhandener Durchblutung größer wird. Auch dann würde die Kernzone des Infarktes wachsen, die Funktionen der Axone in dieser Region würden eingeschränkt bzw. aufgehoben. Bei lakunären Infarkten scheinen diese mikrozirkulatorischen Mechanismen eine Rolle für die Progression zu spielen. Jedoch ist insbesondere bei Infarkten mit progredientem motorischen Defizit ein Benefit einer Antikoagulation mittels Heparin nicht nachgewiesen (40, 41, 42, 43). Es bleibt die Frage, ob der Grund für das Versagen des Heparins die falsche Annahme des Thrombuswachstums in den kleinen Arterien ist, oder ob eine Unwirksamkeit des Heparins in diesen minderperfundierten Arealen vorliegt.

Biochemisch nachgewiesen sind kritische Anhäufungen exzitatorischer Transmitter Glutamat und Glycin in der Penumbra. Diese Transmitter stimulieren spezifische Rezeptoren, die die Natrium- und Calciumaufnahme in den Zellen stark erhöht. Dadurch wird eine Kaskade in Gang gesetzt, welche die Zellstruktur schädigt, Mitochondrien werden außer Funktion gesetzt, Mikrofilamente werden proteolysiert und Phospholipidmembranen werden verletzt. Dies führt letztendlich zum Zelltod der Neurone der Penumbra (38). Dieses biochemische Modell ist für die Progression in großen, kortikalen Infarkten nachgewiesen und dort für den Ausfall weiterer Funktionen verantwortlich. Die bisher angenommene höhere Progressionsfrequenz in kortikalen Bereichen wird dabei auf die höhere Glutamatrezeptordichte im Kortex zurückgeführt (44, 45).

Auch die entstehende Laktatazidose in der Penumbra durch eine Umstellung des Metabolismus auf anaeroben Stoffwechsel ist in diesen großen Infarkten zellschädigend. Insbesondere ein hohes Substratangebot durch Hyperglycämie schmälert die Prognose (3,4,46).

Die durchgeführte Gefäßdiagnostik konnte für die intrakraniellen Gefäße keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen A und B nachweisen. In der Sonographie der extrakraniellen Gefäße stellten sich jedoch häufiger schwere Stenosen, subtotale oder totale Verschlüsse in Gruppe B dar, meistens die Ursache für die größeren, kortikalen Infarkte der Gruppe B durch arterielle Embolien. Höhergradige Stenosen sind dabei mit einem größeren, meist kortikalen Infarkt assoziiert (47). In zwei grossen Studien wurde schon gezeigt, dass Patienten mit lakunären Infarkten eher weniger ausgeprägte Stenosen <50% (48, 49) haben. Dies entspricht unserer Untersuchung. Trotzdem wurde bereits auch schon mehrfach eine Embolie als

Ursache für lakunäre Infarkte sowohl in Tiermodellen (50, 51) als auch in prospektiven Studien (52) mit diffusionsgewichteten CT-Untersuchungen (53) festgestellt. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass theoretisch eine Embolie als Ursache in Frage kommt, wie Fisher dies schon 1979 vermutet hat (29), jedoch die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis gering ist (53).

Für Insulte im Versorgungsbereich der Carotiden wurde in der Literatur mit ein relatives Risiko von 2,18 für progrediente Infarkte berichtet (3). Jedoch war auch hier nicht nur das motorische Defizit ein Kriterium für die Progression, sondern eine Kombination mit anderen Symptomen, in der auch insbesondere Bewußtseinsstörungen etc. eine Rolle spielten. Also handelte es sich um Kriterien, die wir nicht für die Selektion benutzt hatten, da wir nur ein neurologisch nachweisbares rein motorisches Defizit und nicht etwa Defizite aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes verwendet haben.

Insgesamt werden die Risikofaktoren für die Progredienz der neurologischen Symptomatik sehr unterschiedlich bewertet. Die schlechte Vergleichbarkeit liegt in der Problematik der Definition der Progression, die sowohl eine neurologische als auch eine allgemeine Verschlechterung des Patientenzustandes mit einbezieht und auch noch durch verschiedene Scores überprüft wird. Ausserdem wird zwischen einer frühen (<36 h nach Onset) und einer späten (>36-120 h nach Onset) Progression unterschieden (54). Dabei konnte aber kein typisches Profil für frühe und späte Progression ermittelt werden, was auch gegen eine solche Unterteilung spricht. Es gibt also außer der frühen Infarktdemarkierung keinen einheitlichen Faktor, der in den meisten Studien bestätigt wurde. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass mit der bisherigen Definition vor allem Patienten mit großen, kortikalen

Infarkten als progressiv eingestuft wurden. Bei ihnen waren häufig kardiale und arterielle Embolien aus Herz und der A. carotis für Verschlüsse großer, intrakranieller Arterien (wie zum Beispiel die A. cerebri media) verantwortlich (3,4,55). Die großen Infarkte, sog. maligne Mediainfarkte, hatten häufig ein großes perifokales Ödem mit Hirndruckerhöhung zur Folge, die wiederum wegen der zunehmenden Bewußtseinsstörungen als progredient gewertet wurden und durch die Folgen der Hirndruckerhöhung maßgeblich den weiteren klinischen Verlauf mit einer entsprechend hohen Morbidität und Mortalität bestimmen (56, 57, 58, 59).

In unserer Untersuchung zeigen sich keine Unterschiede der Häufigkeiten der für den Schlaganfall typischen Risikofaktoren für die Gruppen A und B. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Kategorien frühere Hirninfarkte, frühere intrakranielle Blutungen, periphere AVK, arterielle Hypertonie, KHK, frühere Myokardinfarkte, bestehende Arrhythmia absoluta, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Somit ist eine Bestimmung des Progressionsrisikos anhand der anamnestisch bekannten Risikofaktoren aufgrund der erhobenen Daten nicht möglich. Hierzu wäre eine prospektive Studie mit einer sehr viel größeren Studienpopulation erforderlich. Die bisher zu den Risikofaktoren durchgeführten Untersuchungen sind ebenfalls schwierig zu bewerten, da sie verschiedene Definitionen der Progression verwenden. Unter diesen Voraussetzungen wurden allerdings einige der typischen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Insulte auch mit einer Progression in Verbindung gebracht. Eine Diabetesanamnese erhöhte in zwei Studien das relative Risiko um 1,9 (55, 60). In diesen Untersuchungen war der Blutzuckerspiegel bei Aufnahme jedoch kein nachweisbarer Riskofaktor. In zwei anderen Erhebungen dagegen war der Serumglucosewert ein eigenständiger Risikofaktor und nicht eine positive Diabetesanamnese (3, 4). Dávalos et al. zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hohen systolischen Blutdruckwerten bei

Aufnahme und Progression (4). Dies konnte in der European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) wiederum nicht bestätigt werden, hier war auch eine erhöhte Körpertemperatur nicht mit Progression korreliert (55), die in einer anderen Studie von Dávalos et al. mit einem relativ erhöhtem Risiko von 9,2 für eine Verschlechterung bewertet wurde (61). Ausserdem wurde ein über der Norm liegender Plasmafibrinogenspiegel mit einem relativen Risiko von 1,05 angegeben, der in der ECASS-Studie nicht als Faktor bestätigt werden konnte. Ein Risikofaktor, der in vielen Studien übereinstimmend gefunden wurde, war die frühe Infarktdemarkation im CCT (3, 55, 61).

Die bei der Aufnahme bestehenden Symptome sind signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen. Gruppe A präsentierte sich durchweg mit mildereren Symptomen und Begleitsymptomatik. Während alle Patienten der Gruppe A bewußtseinsklar waren, hatten in Gruppe B immerhin mehr als ein Drittel der Patienten eine beeinträchtigte Bewußtseinslage. Diese Patienten hatten teilweise sehr große, kortikale Infarkte mit dementsprechendem Begleitödem, welches ihren schlechten Bewußtseinszustand erklärte. Diese globale cerebrale Funktionseinschränkung war mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert. Alle 4 verstorbenen Patienten waren bei Aufnahme in ihrem Bewußtsein eingeschränkt und hatten einen durchschnittlichen ESS-Score von 15 bei maximal 100 Punkten.

Die Patienten der Gruppe A hatten durchschnittliche höhere Punktwerte bei Aufnahme im ESS-Score und auch in den motorischen Items des ESS-Scores, d.h. die motorischen und weitere neurologische Defizite waren bei diesen Patienten zunächst geringer ausgeprägt. Diese Patienten hatten aber durch ihre Progression

ein deutlich größeres motorisches Defizit bei Entlassung, was sich auch in den entsprechenden Scores niederschlug. Dagegen hatten die Patienten in Gruppe B bei der Aufnahme stärker ausgeprägte Defizite, die sich jedoch meist gut zurückbildeten, sodass die Scorewerte hier bei Entlassung deutlich höher lagen. Die Risikopatienten mit milden Symptomen in der Initialphase des Infarktes dürfen also nicht unterschätzt werden, da ein hoher Anteil von ihnen zur Progredienz neigt.

Sowohl die Alters- als auch die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen gaben keine weiteren Hinweise auf eine bestimmte Konstellation im Hinblick auf eine Progression des motorischen Defizits. In beiden Gruppen waren allerdings die Anteile der Frauen etwas höher als die der Männer. Dies erscheint im ersten Augenblick verwunderlich, da den Männern ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zugesprochen wird. In der Framingham Studie erlitten zum Beispiel Männer mit einer Wahrscheinlichkeit von 6,03 /1000 und Frauen mit einer Wahrscheinlichkeit von 4,53 /1000 einen Schlaganfall (62). Die Zahlen für das relative Risiko sind aber altersbereinigt und geben so nicht wieder, daß der Frauenanteil im Alter durch die häufigere Sterblichkeit der Männer größer wird. Und gerade die Schlaganfallinzidenz steigt mit höherem Alter stark an. Über einen weiten Zeitraum verdoppelt sich die Inzidenz in jeder Dekade. Durch den überwiegenden Frauenanteil besonders in den letzten Dekaden ist die absolute Zahl der Schlaganfälle über alle Altersbereiche bei Frauen höher. In der Framingham Studie wurde bei insgesamt 406 Frauen ein Insult diagnostiziert, hingegen nur bei 312 Männern (62). Damit hatten die Frauen einen Anteil von 56,6% an allen in der Framingham Studie festgehaltenen Insulten. Diese Verteilung ist unseren Ergebnissen sehr ähnlich.

Auch sonst waren die selektierten Patienten von der Alters- und Vorerkrankungsstruktur sehr ähnlich der wesentlich größeren Stichprobe in der Framingham Study (62).

Die bei der Aufnahme durchgeführte Labordiagnostik aus dem Blut wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Jedoch lagen in beiden Gruppen mehrere Werte außerhalb des Normbereiches. Der durchschnittliche Serumglucosewert lag für beide Gruppen über dem Normbereich. Die hohe Standardabweichung zeigte zusätzlich, daß auch eine große Anzahl sehr hoher Blutzuckerwerte vorlag. Die Tatsache, daß ein erhöhter Blutzuckerspiegel die Inzidenz vor allem für ischämische Insulte erhöht, haben mehrere Studien gezeigt, jedoch besonders deutlich wurde dies in der Honolulu Heart Studie (64, 65). Hier wurde prospektiv die Schlaganfallhäufigkeit in vier Gruppen untersucht. Die Patienten der Gruppe 1 hatten einen niedrig normalen Blutzucker, in Gruppe 2 war der Blutzucker hoch normal, in Gruppe 3 war er asymptomatisch erhöht und in der vierten Gruppe war ein Diabetes mellitus bekannt. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Schlaganfallinzidenz von Gruppe 1 bis 4.

In der bisherigen, sehr umfangreichen Definition für Progression wurde in mehreren Studien sowohl erhöhte Blutzuckerwerte in den ersten 24h der Aufnahme als auch die vorhandene Diabetesanamnese als Risikofaktor gewertet (3, 55, 60). In der vorliegenden Studie mit Patientenselektion aufgrund einer Definition der progredienten motorischen Defizite konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Ebenfalls außerhalb des Normbereiches lagen die Mittelwerte für Gesamtcholesterin und Lipide. Die Relevanz des Gesamtcholesterins für die Inzidenz von Schlaganfällen ist jedoch bisher nicht eindeutig geklärt. In einer Metaanalyse mit 45 prospektiven Studien und 450.000 Patienten in denen 13.000 zerebrovaskuläre

Ereignisse geschahen, konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (66). Trotz der fehlenden Nachweise für eine Risikoerhöhung für Schlaganfälle bei erhöhten Serumlipidleveln konnten mehrere klinische Studien mit Lipidsenkern (HMG-CoA Reduktase-Hemmern) klinische Vorteile auch für die Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen belegen. In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)(67) zeigte sich ein vermindertes relatives Risiko von 0,7 (95% CI 0,52 bis 0,96; P=0,024) für TIA's, nichtembolische fatale und nichtfatale zerebrovaskuläre Ereignisse. Auch in der West of Scotland Coronary Prevention Study Group (68) ließ sich eine (allerdings nicht signifikante) Senkung der Inzidenz für Schlaganfälle um 10% darstellen. Die Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Studie (69) konstatierte eine Verminderung des Schlaganfall-Risikos um 31% (95% CI 3 bis 52; P=0,03) in der mit Pravastatin fünf Jahre lang behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe. Diese Ergebnisse versprechen einen Schutz von 25 Patienten pro 1000 behandelten Patienten vor einem Insult bei einem Behandlungszeitraum von fünf Jahren und einem Patientenkollektiv ≥ 60 Jahre. Ein Zusammenhang der Lipide und des Cholesterins mit progressiven Infarkten wurde bisher nicht festgestellt und konnte auch in unserer Studie nicht gefunden werden.

Wie schon in früheren Studien gezeigt, fanden sich bei unseren Patienten mit einem Schlaganfall Zeichen einer entzündlichen Reaktion. Eine Vielzahl von Entzündungsparametern, wie z.B. die Temperaturerhöhung (70, 71), Zytokine und Tumor Nekrose Faktor (72, 73, 74) sind bei Schlaganfällen mit einer Progredienz assoziiert worden. Ein erhöhter CRP-Spiegel wurde in einer Vielzahl von Studien bei ischämischen Infarkten gemessen (75, 76, 77, 78) und dabei mit signifikant niedrigeren CSS-Scores, größerer Infarktausdehnung und kortikaler Beteiligung assoziiert (76, 79). In unseren beiden Gruppen war das C-reaktive Protein (CRP)

durchschnittlich deutlich erhöht. Dieser Wert ist im Sinne einer perifokalen, nichtinfektiösen Entzündungsreaktion zu sehen, bei dem Mediatoren aus zerstörten Neuronen und Leukozyten freigesetzt werden. Die Auswirkungen dieser lokalen Reaktion sind bisher nicht abschliessend geklärt. Es ist vor allem unklar, ob die freigesetzten vasodilatierenden oder vasokonstringierenden Mediatoren in diesen Infarkten überwiegen und so entweder die Restdurchblutung verbessern oder aber für die Progression mitverantwortlich sind (80). Es wurde jedoch bei einigen Patienten ein Zusammenhang zwischen einer gestörten Interleukin-6 (IL-6) – Freisetzung und darauffolgender erhöhter CRP-Synthese gefunden (79). Diese Patienten neigen zu einer überschüssigen entzündlichen Reaktion auf verschiedene Stimuli wie zum Beispiel Infektionen oder Traumata. Es wird diskutiert, daß bei diesen Patienten dadurch häufiger tödliche vaskuläre Ereignisse auftreten. Bei ischämischen Infarkten ist im Falle eines erhöhten CRP-Levels eine signifikant höhere 1-Jahres-Mortalität nachgewiesen (81). Eine Infektion in einem Zeitraum kurz vor dem ischämischen Ereignis erhöht zudem das Risiko für einen Hirninfarkt, wie bereits belegt wurde (82, 83). Die Pathogenese ist nur unvollständig geklärt, jedoch scheint eine Hyperkoagulabilität aufgrund einer Aktivierung des Komplementsystems für die höhere Rate an kardio- und arterio-arteriellen Embolien verantwortlich zu sein.

Beide Gruppen hatten bei Aufnahme oftmals hypertone Blutdruckwerte. Gruppe A hatte im Durchschnitt bei Aufnahme Werte um 174/91 mmHg und Gruppe B 179/94. Auch hier ist folglich keine Unterscheidung der Gruppen möglich. Ein bestehender hypertoner Zustand war unter anderem von Dávalos als Risikofaktor für eine Verschlechterung deklariert worden (RR 1,02) (3). Im Verlauf konnten wir ebenfalls keine höheren Blutdruckwerte der Patienten der Gruppe A feststellen (siehe Kap. 3.3 Antihypertensive Therapie).

Aufgrund der meist größeren Infarkte und des schlechteren Allgemeinzustandes einiger Patienten in Gruppe B war hier die Rate der Komplikationen höher als in Gruppe A. Die Komplikationen sind die bei Hospitalisierung älterer Personen typischerweise auftretenden sekundären Erkrankungen, die mit schlechtem Allgemeinzustand vergesellschaftet sind. Auffällig ist, dass die progressiven Patienten trotz erheblicher Paresen und daraus folgender Immobilisation weniger Komplikationen entwickelten. Die kardialen, pulmonalen und artherosklerotischen Vorerkrankungen scheinen somit eher die prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung von typischen Hospitalisierungskomplikationen zu sein, als die progredienten motorischen Defizite.

Eine Ursache für die Identifikation lakunärer Infarkte als Risikofaktor für eine Progredienz der Symptome könnte aus der Tatsache entstanden sein, dass nur motorische Defizite gemessen und ausgewertet wurden als Parameter für die Progredienz. Hier könnte der Eindruck entstehen, dass dies der Grund für die häufigen Infarkte in der Capsula interna ist, wo ja alle motorischen Bahnen und Systeme durch ihre Axone repräsentiert sind. Es sind jedoch auch eine Vielzahl anderer Systeme in der Capsula interna repräsentiert, wie z.B. somatosensorische Bahnen, die Radiatio optica et acustica (84). Somit sind die Ausfälle nicht nur motorischer Art bei Infarzierung in der Capsula interna. Diese waren aber nicht Teil dieser Untersuchung. Obwohl rein motorische Defizite das häufigste klinische Symptom bei lakunären Infarkten sind (18, 19, 20, 21), sind ebenfalls rein sensorische (15, 85, 86) und sensomotorische Ausfälle (24, 87) bei lakunären Infarkten beschrieben worden. Die Beschränkung auf rein motorische Defizite in

dieser Studie schränkt somit die Aussagefähigkeit der pathologisch-anatomische Risikostruktur für progrediente Infarkte nicht ein.

Methodisch schwierig war die Datenerfassung der retrospektiv in die Studie eingeschlossenen Patienten. Einige Daten des Erfassungsbogens konnten nicht bei allen der retrospektiv dokumentierten Patienten erhoben werden (wie z.B. der Barthel-Score bei Aufnahme und Entlassung). Die ausgewerteten Scores für die Alltagsfähigkeiten stützen sich somit größtenteils auf die Daten der prospektiv untersuchten Patienten. Gut dokumentiert waren hingegen die Ergebnisse der apparativen Untersuchungen und die motorischen Defizite (auch im Verlauf). Somit konnte auch bei den Patienten der Jahre 1997 und 1998 ganz eindeutig eine etwaige Progredienz und das Ausmass der motorischen Defizite anhand der durchgeführten Untersuchungen nachvollzogen werden.

Diese Arbeit zeigt, dass die Infarkttopographie, sowie Pathogenese und Infarktmechanismus, entscheidenden Faktoren für die Progredienz von motorischen Defiziten von ischämischen Schlaganfällen sind. Die bislang bekannten allgemeinen Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall sind nicht mit einem progredienten motorischen Defizit assoziiert. Nicht hinreichend geklärt sind die Gründe, weshalb bei lakunären Infarkten insbesondere in den Basalganglien und der Capsula interna, die Wahrscheinlichkeit für eine Progredienz höher als bei territorialen Infarkten im Kortex ist. Hier müssen die Grundlagen der Progredienz auf zellulärer, biochemischer und zirkulatorischer Ebene ergründet werden.

5. Literaturverzeichnis

- 1) Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1997
- 2) Wannamethee G, Shaper AG: Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ* 304:597-601, 1992
- 3) Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, Pozzilli C, Fieschi C: Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 52:670-675, 1995
- 4) Dávalos A, Centra E, Teruel J, Martinez M, Genis D: Deteriorating ischemic stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology* 40:1865-1869, 1990
- 5) Röden-Jüllig A: Progressing Stroke: Epidemiology. *Cerebrovasc Dis* 7(suppl5):2-5,1997
- 6) Davalos A., Cendra E, Ternels: Deteriorating ischemic stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology* 344: 156-159, 1990
- 7) Asplund K: Deterioration of acute stroke; in: del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W, eds. *Thrombolytic therapy in acute ischemic Stroke*. II. Berlin, Springer, 119-128, 1993
- 8) Tei H, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M: Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 31: 2049-2054, 2000
- 9) Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, Fujishima M: Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 52: 29-33, 1999
- 10) Hantson L, De Weerd W, De Keyser J, Diener HC, Franke C, Palm R, Van Orshoven M, Schoonderwalt H, De Klippel N, Herroelen L et al.: The European Stroke Scale. *Stroke* 25:2215-2219, 1994
- 11) Spitzer K, Becker V, Thie A, Kunze K.: The Hamburg stroke data bank: goals, design and preliminary results. *J Neurol* 236:139-144, 1989
- 12) Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H: Arterial territories of the human brain. *Neurology* 50: 1699-1708, 1998
- 13) Kitanaka C, Teraoka A: Clinical features of progressive lacunar infarction-retrospective analysis of patients with motor syndromes. *Neurol Med Chir* 35: 663-666, 1995
- 14) Fisher CM: Capsular infarcts. *Arch Neurol* 36: 65, 1979
- 15) Fisher CM: Thalamic pure sensory stroke: a pathologic study. *Neurology* 28:1141, 1978

- 16) Combarros O, Polo JM, Pasqual J et al: Evidence of somatotopic organization of the sensory thalamus based on infarction in the nucleus ventralis posterior. *Stroke* 22: 1445, 1991
- 17) Mohr JP, Caplan LR, Melski JW et al: The Harvard Cooperative Stroke Registry. *Neurology* 28: 754, 1978
- 18) Arboix A, Marti-Vilalta JL, Garcia JH: Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke* 21: 842, 1990
- 19) Reimers J, de Wyt C, Seneviratne B: Lacunar infarction: a 12 month study. *Clin Exp Neurol* 24: 28, 1987
- 20) Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE: Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke* 20: 990, 1989
- 21) Mohr JP, Kase CS, Wolf PA et al: Lacunes in the NINCDS Pilot Stroke Data Bank, abstracted. *Ann Neurol* 12: 84, 1982
- 22) Hyland HH, Formann DM: Prognosis in hemiballismus. *Neurology* 7: 381, 1957
- 23) Ichikawa K, Tsutsumishita A, Fujioka A: Capsular ataxic hemiparesis: a case report. *Arch Neurol* 39: 585, 1982
- 24) Mohr JP, Kase CS, Meckler RJ, Fisher CM: Sensorimotor stroke. *Arch Neurol* 34: 739, 1977
- 25) Pullicino P, Nelson RF, Kendall BE, Marshall J: Small deep infarcts diagnosed on computed tomography. *Neurology* 30: 1090, 1980
- 26) Rascol A, Clanet M, Manelfe C et al: Pure motor hemiplegia: CT study of 30 cases. *Stroke* 13: 11, 1982
- 27) Terai S, Hori T, Miake S, Tamaki K, Saishoji A: Mechanism in progressive lacunar infarction. *Arch Neurol* 56:255-258, 2000
- 28) Marinkovic SV, Milisavjevic MM, Stevic ZD: Perforating branches of the middle cerebral artery: microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. *Stroke* 16:1022-1029, 1985
- 29) Fisher CM: Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 36:65-73, 1979
- 30) Dawson DA, Ruetzler CA, Hallenbeck JM: Temporal impairment of microcirculatory perfusion following focal cerebral ischemia in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 749:200-208, 1997
- 31) Kawai N, Keep RF, Betz AL: Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke* 28:149-154, 1997

- 32) Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS: Serial measurement of interleukin-6, transforming-growth-factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 27:1553-1557, 1996
- 33) Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E: Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 27:1734-1738, 1996
- 34) Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP: Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 21: 375-381, 1990
- 35) Kapelle LJ, Koudstaal PJ, Van Gijn J, Ramos LM, Keunen JE: Carotid angiography in patients with lacunar infarction: a prospective study. *Stroke* 19: 1093-1096, 1988
- 36) van Zagten M, Boiten J, Kessels F, Lodder J: Significant progression of white matter lesions and small deep (lacunar) infarcts in patients with stroke. *Arch Neurol* 53: 650-655, 1996
- 37) Zilles K in Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie*. 6. Auflage, Springer-Verlag: 743, 1995
- 38) Dávalos A, Castillo J: Potential mechanisms of worsening. *Cerebrovasc Dis* 7(suppl 5): 19-24, 1997
- 39) Lodder J, Gorsselink EL: Progressive stroke caused by CT-verified small deep infarcts; relation with the size of the infarct and clinical outcome. *Acta Neurol Scand* 71: 328-330, 1985
- 40) Haley EC, Kassell NF, Torner JC: Failure of Heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke* 19: 10-14, 1988
- 41) Genton E, Barnett HJM, Fields WS, Gent M, Hoak JC: Report of the Joint Committee for stroke Resources: XIV. Cerebral ischemia: The role of thrombosis and antithrombotic therapy. *Stroke* 8: 148-175, 1977
- 42) Weksler BB, Levin M: Anticoagulation in cerebral ischemia. *Stroke* 14: 658-663, 1983
- 43) Dyken ML: Anticoagulant and platelet-antiaggregating therapy in stroke and threatened stroke. *Neurol Clin* 1: 223-242, 1983
- 44) Castillo J, Dávalos A, Lema M, Serena J, Noya M: Glutamate is marker for cerebral ischemia in cortical but not in deep infarcts. *Cerebrovasc Dis* 7:245-250, 1997
- 45) Castillo J, Dávalos A, Naveiro J, Noya M: Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarcts size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 27:1060-1065, 1996

- 46) Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 344:156-159, 1994
- 47) Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M: Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease: a diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 32: 1323-1329, 2001
- 48) Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJM for the North American symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. *Neurology* 54: 660-666, 2000
- 49) Boiten J, Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP for the European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Ischemic lacunar stroke in the European Carotid Surgery Trial: risk factors, distribution of carotid stenosis, effect of surgery and type of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis* 6: 281-287, 1996
- 50) Macdonald RL, Kowalczyk A, Johns L: Emboli enter penetrating arteries of monkey brain in relation to their size. *Stroke* 26: 1247-1251, 1995
- 51) Futrell N, Millikan C, Watson BD, Dietrich WD, Ginsberg MD: Embolic source from a carotid arterial source in the rat: pathology and clinical implications. *Neurology* 39: 1050-1056, 1989
- 52) Amarenco P, Duyckaertes C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ: The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 326: 221-225, 1992
- 53) Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Ezzedine M, Schaefer PW, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke* 30: 2644-2650, 1999
- 54) Toni D: Predictors of stroke deterioration. *Cerebrovasc Dis* 7 (suppl 5): 10-13, 1997
- 55) Davalos A, Toni D, Bastianello S, Castillo J, for the ECASS group: Predictors of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke* 28:251, 1997
- 56) Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W: Early Hemispherectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29: 1888-1893, 1998
- 57) Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53: 309-315, 1996
- 58) Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC: Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 15: 492-496, 1984

- 59) Ng L, Nimmannitya J: Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke* 1: 158- 163, 1970
- 60) Britton MD, Rödén A: Progression of stroke after arrival at hospital. *Stroke* 16:629-632, 1985
- 61) Daválos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M: Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 7:64-69, 1997
- 62) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al: Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 245: 1225-1229, 1998
- 63) Wolf PA, Dàgostino RB in *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Hrsg. Barnett HJM, Mohr JP, Bennett M, Stein, p7, 3rd edition, Churchill Livingstone, 1997
- 64) Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL et al: Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Programm. *Stroke* 25: 951-957, 1994
- 65) Barrett Connor E, Khaw KT: Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 128:116-123, 1988
- 66) Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 346: 1647-1653, 1995
- 67) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trail of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994
- 68) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333:1301-1307, 1995
- 69) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average choletserol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996
- 70) Minamisawa H, Smith ML, Siesjö BK: The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann Neurol* 28: 26-33, 1990
- 71) Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY-T, Dietrich WD, Busto R: Therapeutic modulation of brain temperature: Relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 4: 189-225, 1992
- 72) DeGraba TJ: The role of inflammation after acute stroke. Utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology* 51(suppl3): 62-68, 1998

- 73)Hallenbeck JM: Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 71: 281-297, 1996
- 74)Lui T, Clark RK, Mc Donnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feverstein GZ: Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke* 25: 1481-1488, 1994
- 75)Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G: Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 50: 1722- 1728, 1998
- 76)Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR: C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 30: 981-985, 1999
- 77)Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Sollecito A, Bocola V: C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 31: 238-239, 2000
- 78)Canova CR, Courtin C, Reinhart WH: C-reactive protein (CRP) in cerebrovascular events. *Atherosclerosis* 147: 49-53, 1999
- 79)Beamer AE, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JS: Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 37: 800-805, 1995
- 80)Akopov S, Sercombe R, Seylaz J: Cerebrovascular reactivity: role of endothelium/ platelet/ leucozyte interactions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 8:11, 1996
- 81)Di Napoli M, Papa F, Bocola V: C-reactive protein in ischemic stroke – an independent prognostic factor. *Stroke* 32: 917-924, 2001
- 82)Grau AJ, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, Rohlf M, Suhr H, Fiehn W, Becher H, Hacke W: Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 26: 373-379, 1995
- 83)Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD: Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 27: 2204-2206, 1996
- 84)Zilles K, Rehkämper G: Funktionelle Neuroanatomie, Lehrbuch und Atlas. 2. Aufl.: 137, Springer-Verlag 1994
- 85)Groothuis DR, Duncan GW, Fisher CM: The human thalamocortical sensory path in the internal capsule: evidence from a capsular haemorrhage causing a pure sensory stroke. *Ann Neurol* 2: 328, 1977
- 86)Fisher CM: Pure sensory stroke involving face, arm and leg. *Neurology* 15: 76, 1965
- 87)Lapresle J, Haguenu S: Anatomico-clinical correlation in focal thalamic lesions. *Z Neurol* 205: 29, 1973

6. Lebenslauf

Name: Stephan C. Ley
Geburtsdatum: 18. Juli 1974
Geburtsort: Düsseldorf
Adresse: Waldweg 14, 41352 Korschenbroich
Tel.: 0049+ 2161/671081

Ausbildung

Aug. 1981 – Juni 1985	Katholische Grundschule St. Dionysius, Kleinenbroich
Aug. 1985 - Juni 1994	Gymnasium Korschenbroich
Sept. 1994 – Mai 2001	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Aug. 1994 - Okt. 1994	Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Landesschule der Johanniter-Unfall-Hilfe, Münster
Jan. 1997 – Dez. 1997	Weiterbildung zum Rettungsassistenten an der Deutschen Angestellten Akademie, Köln

Ärztliche Tätigkeit

seit Okt. 2001	AIP an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf
----------------	---

Publikationen

- Ley SC, Steinke W. Lacunar stroke is the main cause of progressive motor deficits. Poster at the European Stroke Congress, Vienna 2000
- Ley SC, Steinke W. Lacunar stroke is the main cause of progressive motor deficits. Abstract. Cerebrovasc Dis 10(suppl 2):68, 2000
- Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. Stroke 33:1510-1516, 2002

7. Zusammenfassung

Einleitung: Ischämische Hirninfarkte mit progredienten motorischen Defiziten haben eine schlechte Prognose hinsichtlich der bleibenden Behinderung. In dieser Studie wurde untersucht, welche Pathogenese des Infarktes und welche vaskulären Risikofaktoren mit einer Progredienz assoziiert sind.

Patienten und Methoden: Von 941 Patienten, die im Marienhospital in den Jahren 1997-1999 (1997 und 1998 retro- und 1999 prospektiv) mit der Diagnose Hirninfarkt stationär aufgenommen wurden, hatten 92 Patienten ein gravierendes motorisches Defizit (weniger als 25 von 42 möglichen Punkten der 7 motorischen Items der European Stroke Scores (ESS)) (51 Frauen und 41 Männer), wovon sich 22 Patienten (23,9%) im Laufe der ersten 5 Tagen um mindestens 5 Punkte in den 7 motorischen Items des ESS verschlechterten. Diese Patienten wurde der Gruppe A zugeordnet, Patienten mit stabilen oder sich im Verlauf vermindernenden motorischen Defiziten der Gruppe B. Für alle Patienten wurden ein Fragebogen mit insgesamt 380 Items zu folgenden Bereichen ausgefüllt: Anamnese der hirninfortypischen Risikofaktoren, Ergebnisse der neurologischen, radiologischen und zusätzlichen Untersuchungen und apparative Diagnostik, motorische Defizite im Verlauf, therapeutische Massnahmen und Medikation sowie die abschliessende Diagnose und motorische Defizite bei Entlassung.

Ergebnisse: Die durchschnittlichen ESS und Barthel-Scores in der Gruppe A waren deutlich höher als in Gruppe B (ESS: 24,3 vs. 15,9; $p < 0,0001$ – Barthel: 15 vs. 10,2; $p < 0,0001$) bei der Aufnahme und deutlich niedriger bei Entlassung der Patienten (ESS: 16,9 vs. 23,5; $p < 0,0001$ – Barthel: 10,5 vs. 11,3; $p = n.s.$). Progrediente motorische Defizite waren signifikant assoziiert mit lakunären (59,1%; $p < 0,001$) ischämischen Hirninfarkten. Mikroangiopathie war nach Zusammenfassung aller Untersuchungsergebnisse der entscheidende Risikofaktor (63,6%) in der Gruppe A verglichen mit Gruppe B (21,4%; $p < 0,001$). Dementsprechend war die Lokalisation des Infarktes in der Gruppe A signifikant häufiger subkortikal (59,1%) als in Gruppe B (32,9%; $p = 0,016$). Die Risikofaktoren, welche allgemein als Faktoren für das Auftreten von Hirninfarkten angesehen werden, kamen jedoch nicht häufiger in Gruppe A als in Gruppe B vor (frühere Hirninfarkte, pAVK, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Stenosen der hirnversorgenden Arterien).

Diskussion: Die cerebrale Mikroangiopathie ist die vorwiegende Ursache für ein progredientes motorisches Defizit. Wahrscheinlich ist der allmähliche proximale Verschluss des proximalen Abschnittes einer penetrierenden Arterie oder die von distal und proximal sich entwickelnde Thrombose mit Astverschlüssen der kleinen perforierenden Arterien die zu Grunde liegende Pathogenese. In den nicht-lakunären Infarkten mit progredientem motorischem Defizit liegen dagegen rezidivierende kardiale Embolien und sich verschliessende hochgradige Stenosen extra- und intrakranieller Hirnarterien als wesentliche Ursachen vor.