

Diplomarbeit

**Klinische Charakterisierung von PatientInnen mit
rezenten kleinen subkortikalen Infarkten**

eingereicht von
Lena Nachbaur

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von
Dr. med. univ. Thomas Gattringer
Assoz. Prof. Dr. med. univ. Christian Enzinger

Graz, am 19.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.03.2015

Lena Nachbaur eh

Danksagungen

Auf dem Weg ins Studierendenzimmer im Erdgeschoß des neurologischen Instituts musste ich immer bangen, einen freien Arbeitsplatz zu ergattern. Dieser Ansturm ist auf die Achtung und Wertschätzung zurückzuführen, welche den Studierenden in dieser Abteilung entgegengebracht wird. Ich danke **Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Fazekas** für die selbstverständliche Offenheit, unter seiner Leitung ein kleiner Teil des Teams sein zu dürfen.

Der Idee, an der Universitätsklinik für Neurologie meine Diplomarbeit zu verfassen, folgte ein Besuch im Institut am Auenbruggerplatz 22. Dort wurde diese Idee in konkrete Ziele verwandelt. Ich danke **Assoz. Prof. Dr. med. univ. Christian Enzinger** für das Vertrauen und die Möglichkeit, diese Ziele umzusetzen.

Ob per Email, Telefon oder persönlich, ich hatte in jeder Phase der Arbeit die Möglichkeit, Fragen zu stellen und Anliegen zu äußern. Dadurch stand ich nie allein im Wald aus Gedanken, Buchstaben und Zahlen. Ich danke **Dr. med. univ. Thomas Gattringer** für die Zeit, die er sich nahm und die Zuversicht, mit der er meine Arbeit betreute.

Es ist wichtig, an den Ort zurückkehren zu können, wo die Kindheit zu Hause ist. Dort herrscht Ruhe, dort liegt Geborgenheit und dort gibt es köstliches Essen. Danke für die selbstverständliche Unterstützung und den freien Raum in eurer Nähe.

Zusammenfassung

Einleitung: Der überwiegende Anteil ischämischer Schlaganfälle betrifft die Hirnrinde. Dem gegenüber steht der rezente kleine subkortikale Infarkt. Diese Schlaganfallentität kann vermutlich auf eine eigenständige Erkrankung kleiner und kleinster Arterien zurückgeführt werden. Es wird angenommen, dass nicht mehr als 10% bis 15% dieser Infarkte durch Atherothrombembolien verursacht werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung vaskulärer und atherothrombembolischer Risikofaktoren von PatientInnen mit rezenten kleinen subkortikalen Infarkten.

Methoden: Retrospektiv wurden 340 PatientInnen mit magnetresonanztomographisch diagnostizierten rezenten kleinen subkortikalen Infarkten, welche im Zeitraum von 2008 bis 2013 an der Universitätsklinik für Neurologie in Graz behandelt worden waren, charakterisiert. Zu den erfassten Parametern zählten vaskuläre Risikofaktoren, Verschlussprozesse hirnversorgender Gefäße und kardiale Erkrankungen. Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS erhoben und anschließend anhand der Statistik-Software SPSS ausgewertet.

Ergebnisse: Unter den PatientInnen waren 65% (n=222) männlich und 35% (n=118) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 68 (\pm 12) Jahre. 85% (n=288) wiesen arterielle Hypertonie, 59% (n=202) eine Hyperlipidämie, 28% (n=96) Diabetes mellitus, 13% (n=44) Vorhofflimmern und 14% (n=47) eine Koronare Herzkrankheit auf. Nach Berücksichtigung der A-S-C-O-Klassifikation zur Beurteilung der Schlaganfallätiologie konnte bei 15% (n=50) eine Kardioembolie und bei 9% (n=31) eine Atherothrombose als wahrscheinlichste Infarktursache identifiziert werden. Bei 23% (n=77) aller PatientInnen wurde mindestens ein atherothrombembolischer (ATE) Risikofaktor nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Die typischen Risikofaktoren des rezenten kleinen subkortikalen Infarkts arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus traten erwartungsgemäß besonders häufig in der Kohorte auf. Die Tatsache, dass ein Fünftel dieser PatientInnen eine ATE-Quelle aufwies, legt nahe, dass auch derartige Kollektive auf das Vorliegen von Herzerkrankungen und atherosklerotischen Veränderungen der großen hirnversorgenden Gefäße untersucht werden sollten.

Abstract

Introduction: The majority of ischaemic strokes affects the cerebral cortex. However, there exists the entity of „Recent Small Subcortical Infarcts“ (RSSIs) which are probably caused by intrinsic cerebral small arteriolar abnormalities. It is commonly assumed that less than 10% to 15% of this stroke subtype may be caused by atherosclerosis of large arteries or emboli from the heart. The aim of the diploma thesis was to register vascular and atherothrombotic risk factors of patients with RSSI.

Methods: Retrospectively, 340 patients with RSSI were identified and characterised. These patients had been treated from 2008 to 2013 at the University Hospital of Neurology Graz. Vascular risk factors as well as steno-occlusive processes of brain supplying vessels and cardiac diseases were registered. The data were collected using the hospital information system MEDOCS and analysed by the statistics program SPSS.

Results: Among the patients 65% (n=222) were male and 35% (n=118) female. The mean age amounted to 68 (\pm 12) years. 85% (n=288) had arterial hypertension, 59% (n=202) hyperlipidemia, 28% (n=96) diabetes mellitus, 13% (n=44) atrial fibrillation and 14% (n=47) ischemic heart disease. In conformity with the A-S-C-O-classification to evaluate stroke subtypes, 15% (n=50) had evidence for a source of cardiac emboli and 9% (n=31) a source of atherothrombosis. 23% (n=77) had at least one atherothrombotic risk factor.

Conclusion: Typical risk factors for RSSIs like arterial hypertension, hyperlipidaemia and diabetes mellitus occurred frequently as expected. However, as every fifth patient showed atherothrombotic sources, such patients should also be examined concerning heart diseases and atherosclerotic changes of large arteries supplying the brain.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	13
2	Forschungsgeschichtlicher Hintergrund	14
3	Grundlagen	17
3.1	Der Schlaganfall und seine Subtypen	17
3.1.1	Definition	17
3.1.2	Epidemiologie	17
3.1.3	Was verbirgt sich hinter dem Überbegriff <i>Schlaganfall</i> ?	17
3.2	Der subkortikale Schlaganfall und seine Nomenklatur	19
3.2.1	Zwei subkortikale Pathomechanismen	19
3.2.2	Small Vessel Disease	20
3.2.3	Lakune	21
3.2.4	White Matter Hyperintensities	22
3.2.5	Striatocapsulärer Infarkt	23
3.2.6	Rezenter kleiner subkortikaler Infarkt	23
3.3	Schwierigkeiten in der Erforschung des RSSI	24
3.4	Was ist ein RSSI?	25
3.4.1	Worauf basiert die Diagnose des RSSI?	26
3.4.2	Wer bekommt einen RSSI?	26
3.4.3	Wie entsteht ein RSSI?	32
3.4.4	Gibt es Unterschiede in der Therapie und Prävention?	43
4	Zielsetzung und Hypothese	46
5	Methodik	47
5.1	PatientInnen-Selektion	47
5.2	Ein- und Ausschlusskriterien	47
5.3	Untersuchte Parameter	48
5.4	Statistische Auswertung	56
6	Ergebnisse	57
7	Diskussion	73
8	Literatur	88

Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
APC	aktiviertes Protein C
art.	arteriell
ATE	Atherothrombembolie, atherothrombembolisch
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BBB	Blood Brain Barrier, Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carotis-Endarterektomie
Chol.	Cholesterin
CI	Konfidenzintervall
CMP	Kardiomyopathie
CT	Computertomographie
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejection fraction, Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
engl.	englisch
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICH	intrakranielle Hämorrhagie
i.v.	intravenös
inkl.	inklusive
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
INO	Internukleäre Ophthalmoplegie
k. A.	keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit

KI	kortikaler Infarkt
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
li.	links
LKH	Landeskrankenhaus
m	Meter
Mb.	Morbus
MEDOCS	Medical and nursing Documentation and Communication network of Styria
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINS	Niereninsuffizienz
OAK	orales Antikoagulans
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	persistierendes Foramen ovale
RR	relatives Risiko
re.	rechts
RSSI	Recent Small Subcortical Infarct
rtPA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SI	subkortikaler Infarkt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
St. p.	Status post, Zustand nach
SVD	Small Vessel Disease
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	Transthorakale Echokardiographie

VHF	Vorhofflimmern
WMHs	White Matter Hyperintensities
WMLs	White Matter Lesions
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede in den Bezeichnungen des subkortikalen Schlaganfalls im Laufe der Zeit und Entwicklung _____	20
Tabelle 2: Unterschiedliche Begriffe für WMHs inkl. ihrer Häufigkeiten in Publikationen _____	23
Tabelle 3: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von art. Hypertonie zwischen PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt _____	28
Tabelle 4: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von Diabetes mellitus zwischen PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt _____	29
Tabelle 5: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von Rauchen und Transitorischen Ischämischen Attacken zwischen PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt _____	30
Tabelle 6: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von Vorhofflimmern, Kardioembolie-Quellen, ipsi- und kontralateralen Carotisstenosen und Koronarer Herzkrankheit zwischen PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt _____	31
Tabelle 7: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von wiederholtem Schlaganfall und Tod zwischen PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt _____	34
Tabelle 8: Kardioembolische Risikofaktoren laut A-S-C-O-Klassifikation _____	39
Tabelle 9: Atherothrombotische Risikofaktoren laut A-S-C-O-Klassifikation _____	39
Tabelle 10: Andere Schlaganfall-Risikofaktoren laut A-S-C-O-Klassifikation _____	40
Tabelle 11: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von ipsilateralen Stenosen, Atherothrombose-, Kardioembolie- und ATE-Quellen bei PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt _____	41
Tabelle 12: Übersicht der in dieser Arbeit erhobenen Parameter _____	49

Tabelle 13: Punkteschema der „modified Rankin Scale“ in der Übersicht _____	51
Tabelle 14: Punkteschema der „National Institutes of Health Stroke Scale“ in der Übersicht _____	52
Tabelle 15: Laborparameter zur Erfassung des Langzeitzuckers, der Blutfette sowie der Nierenfunktion und Entzündungssituation _____	55
Tabelle 16: Dokumentierte Befunde der transösophagealen und transthorakalen Echokardiographie _____	55
Tabelle 17: Geschlechterverteilung und durchschnittliches Lebensalter der Studienkohorte _____	57
Tabelle 18: Alter und Schlaganfall-Schweregrad der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle im statistischen Vergleich _____	58
Tabelle 19: Neurologische Akutsymptomatik der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle im statistischen Vergleich _____	59
Tabelle 20: Schlaganfall-Schweregrad der Studienkohorte _____	59
Tabelle 21: Schlaganfall-Schweregrad der PatientInnen mit und ohne Atherothrombose-Quelle im statistischen Vergleich _____	60
Tabelle 22: Schlaganfall-Schweregrad der PatientInnen mit und ohne i.v. Thrombolyse-Therapie im statistischen Vergleich _____	60
Tabelle 23: Medikamentöse Therapie der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bei Aufnahme und Entlassung im statistischen Vergleich _____	62
Tabelle 24: Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren der Studienkohorte _____	64
Tabelle 25: Vaskuläre Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle im statistischen Vergleich _____	66
Tabelle 26: Häufigkeit von Begleit- und Vorerkrankungen der Studienkohorte _____	68
Tabelle 27: Häufigkeit erhobener pathologischer Laborwerte und deren Auswirkung auf den Schlaganfall-Schweregrad _____	69
Tabelle 28: Häufigkeit von pathologischen Echokardiographie-Befunden der Studienkohorte _____	71

Tabelle 29: Häufigkeit von Kardioembolie- und Atherothrombose-Risikofaktoren der Studienkohorte	72
Tabelle 30: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich des Alters von PatientInnen mit RSSI / SI und KI bzw. mit und ohne ATE-Risiko	74
Tabelle 31: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der NIHSS und mRS von PatientInnen mit und ohne RSSI / SI bzw. mit und ohne ATE-Risiko	75
Tabelle 32: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren bei PatientInnen mit RSSI / SI	77
Tabelle 33: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von Vor- und Begleiterkrankungen bei PatientInnen mit RSSI / SI	78
Tabelle 34: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Einnahmehäufigkeit von Medikamenten bei PatientInnen mit subkortikalem Infarkt	78
Tabelle 35: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von ipsilateralen Stenosen, Atherothrombose-, Kardioembolie- und ATE-Quellen bei PatientInnen mit subkortikalem und kortikalem Infarkt	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der akuten und chronischen Folgen der SVD	21
Abbildung 2: Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz zeigt Lakunen und White Matter Hyperintensities	22
Abbildung 3: Dieses Balkendiagramm beschreibt auf der Y-Achse den Schlaganfall-Subtyp des Primäreignisses und auf der X-Achse ist die prozentuelle Verteilung des Zweitereignisses dargestellt	35
Abbildung 4: Dieses Balkendiagramm beschreibt auf der X-Achse den Schlaganfall-Subtyp des Primäreignisses und auf der Y-Achse ist die prozentuelle Verteilung des Zweitereignisses dargestellt	35
Abbildung 5: Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz eines 64-jährigen Patienten zeigt einen rezenten kleinen subkortikalen Infarkt in der Capsula interna	48
Abbildung 6: Medikation der Studienkohorte	61
Abbildung 7: Medikamentöse Therapie der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bei Aufnahme und Entlassung	62
Abbildung 8: Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren der Studienkohorte	64
Abbildung 9: Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle	66
Abbildung 10: Vergleich von Studienergebnissen bezogen auf das Alter von PatientInnen mit RSSI / SI und KI bzw. mit und ohne ATE-Quelle	74
Abbildung 11: Vergleich von Studienergebnissen bezogen auf die Häufigkeit von art. Hypertension und Diabetes mellitus bei PatientInnen mit RSSI / SI	79
Abbildung 12: Vergleich von Studienergebnissen bezogen auf die Häufigkeit von Koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern bei PatientInnen mit RSSI / SI	81
Abbildung 13: Prozentuelle Häufigkeiten von ATE-Quellen unter den PatientInnen der vorliegenden Studie	86

1 Einleitung

Warum interessieren sich so viele MedizinerInnen für den Schlaganfall? Einerseits, weil er so häufig auftritt und andererseits, weil man ihn auch behandeln kann. Jedoch dürfen nicht alle Schlaganfälle als Einheit betrachtet werden. Es gibt Subgruppen, die sich voneinander hinsichtlich Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie, Therapie und Prognose unterscheiden.

Ein Viertel aller PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall erleidet einen sogenannten rezenten kleinen subkortikalen Infarkt. Bei diesen 25% befindet sich die durch den Schlaganfall entstandene Läsion nicht in der Rinde, sondern in der Tiefe, in den subkortikalen Zonen des Gehirns. Diese PatientInnen unterscheiden sich von den anderen dahin gehend, dass sie unter anderem seltener an Vorhofflimmern (VHF), Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Stenosen hirnversorgender Arterien leiden.^{2, 6-10}

Welche Faktoren sind hauptverantwortlich für diesen Schlaganfall-Subtyp, wenn nicht Atherosklerose, Thrombose oder Embolie? Eine mögliche Antwort lautet: eine Kleingefäßerkrankung. Über den Pathomechanismus dieser Vasopathie gibt es viele Vermutungen, jedoch bis dato keine Klarheit.^{8, 11}

Ist diese Unterscheidung zwischen den Schlaganfallsubtypen wichtig? MedizinerInnen würden sich wohl nicht so intensiv damit auseinandersetzen, wenn die Differenzierung keine klinische Relevanz hätte. Auf Grund der Annahme, dass bei diesem Viertel seltener Atherothrombose- und Kardioembolie-Quellen vorliegen, würde man vermuten, dass beispielsweise bei diesen PatientInnen eine thrombolytische, thrombozytenhemmende oder antikoagulierende Therapie weniger erfolgversprechend wäre als bei PatientInnen mit kortikalem Infarkt. Und ebenso wie auf die Therapie könnte diese Unterscheidung auch Einfluss auf die Primär- und Sekundärprävention nehmen.

Andererseits werden auch regelmäßig PatientInnen mit einem radiologisch diagnostizierten rezenten kleinen subkortikalen Infarkt und dem gleichzeitigen Vorliegen von atherothrombembolischen Risikoquellen identifiziert. Man vermutet jedoch, dass nicht mehr als 10% bis 15% dieser Schlaganfall-Subgruppe auf Atherothrombembolien zurückzuführen sind.⁸

2 Forschungsgeschichtlicher Hintergrund

Im Jahr 1838 erschien in der *Gazette Médicale*, einer französischen Fachzeitschrift für Medizin, ein Artikel¹² von Amédée Dechambre. In diesem beschrieb er kleine, zerebrale Lakunen von variabler Größe und Form, die mehr oder weniger gefüllt seien mit milchiger Flüssigkeit. Entstanden seien diese durch Verflüssigung und partielle Reabsorption im Zentrum der Erweichung.

Fünf Jahre später berichtete der ebenso in Frankreich gebürtige Maxime Durand-Fardel in einer seiner Schriften¹³ von kleinen Lakunen im Striatum, an deren Oberfläche ein feines, aus kleinen Gefäßen bestehendes Netzwerk zu sehen sei. Des Weiteren prägte er den Begriff des „état criblé“, was soviel bedeutet wie *siebähnlicher Zustand*. Er sei gekennzeichnet durch eine Vielzahl an Kanälen oder kleiner, runder Höhlen im Striatum, im Thalamus oder in der weißen Substanz. Es gilt jedoch als sehr wahrscheinlich, dass der Autor mit „état criblé“ und Lakunen nicht ein und dasselbe beschrieb.

Der Begriff „état lacunaire“ geht auf Pierre Marie¹⁴ zurück und beschreibt das zerebrale Zustandsbild multipler Lakunen. Im Gegensatz dazu stehe „état criblé“ für eine Vielzahl an Erweiterungen des perivaskulären Raumes und nicht für Lakunen.

Pierre Marie und Jean Ferrand¹⁵ forschten Anfang des 20. Jahrhunderts im selben Labor. Ferrand führte eine Studie an 50 verstorbenen PatientInnen mit Lakunen durch. Er vermutete einen abgelaufenen Schlaganfall nach Riss oder Verschluss einer perforierenden Arterie als Ursache für die Lakunen. Pathophysiologisch handle es sich um Atherosklerose.¹⁶

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts widmete sich Charles Miller Fisher auf den Spuren von Durand-Fardel eingehend und nachhaltig den kleinen Hohlräumen, den Lakunen. Seine Forschungsergebnisse gelten als Meilenstein in dieser Thematik. Basierend auf den Obduktionsergebnissen von mehr als 1000 Leichen, beobachtete er Lakunen bei etwa 11% aller Untersuchten. Es handle sich um ischämische Infarkte von beschränkter Größe in den tiefen Regionen des Gehirns. Lakunen mit einem Durchmesser über 10 mm bezeichnete er als „giant“, gigantisch groß. Er assoziierte die Hohlräume sowohl mit arterieller (art.) Hypertension als auch mit Atherosklerose, nicht jedoch mit Carotisstenosen, Kardioembolien oder Diabetes mellitus (DM). Die genaue zugrunde liegende Gefäßveränderung sei jedoch noch ungewiss.¹⁶

Dieser kurze historische Auszug soll einen Eindruck darüber verschaffen, wie Forschung betrieben wurde und immer noch wird. Durch Beobachtungen, Untersuchungen, Experimente und natürlich durch die Analyse bereits vorliegender Aufzeichnungen können neue Erkenntnisse gewonnen werden. Oft vermag nicht ein einzelner Mensch allein das Rätsel zu lösen. Und meist steht am Ende nicht die Lösung, sondern lediglich eine weitere, plausible Idee - eine Hypothese.

Im konkreten Fall handelte es sich im 19. Jahrhundert zunächst um kleine Hohlräume unbekannter Ätiologie, die Lakunen genannt wurden. Selbstverständlich gab es Spekulationen darüber, weshalb diese Löcher entstanden waren. Zur Diskussion standen beispielsweise Enzephalitis, ischämische Nekrose, Hämorrhagie oder eine Art von Fehlorganisation des Gewebes. Antworten auf die Frage, auf welche Art und Weise sich diese Hohlräume formiert hatten, waren unter anderem durch Weichwerdung oder durch Verflüssigung des Gewebes und partielle Reabsorption des Liquors.¹⁶

Im Rätsel um jene Lakunen bedurfte es jedoch nicht nur der Forschung in diesem Teilbereich der Neurologie, sondern auch in vielen anderen Fachgebieten wie der Radiologie und Technik, der Pharmakologie, der Genetik oder Physiologie. Einen ganz entscheidenden Einfluss hatte die Weiterentwicklung der zerebralen Bildgebung, im Speziellen die breite Verfügbarkeit und Anwendung der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie. Diese Methode weist die größte Sensitivität und Spezifität in der Akutphase der Schlaganfall-Diagnostik auf.¹⁷

Viele Feststellungen von Amédée Dechambre, Maxime Durand-Fardel, Pierre Marie, Jean Ferrand, CM Fisher und anderen mehr dienen heute als Grundlange für die moderne Forschung. Und viele ihrer damals vagen Vermutungen gelten heute als bestätigt oder widerlegt. Daraus resultiert ein sich ununterbrochen wandelnder Pool an Forschungsfragen. So wissen wir zwar einerseits, dass Lakunen das Resultat eines ischämischen Infarkts in den tiefen Regionen des Gehirns sein können. Andererseits jedoch fragen wir unter anderem nach den Unterschieden zu anderen Subtypen des ischämischen Schlaganfalls, nach Risikofaktoren, nach Behandlungs- und Präventionsoptionen.

Heute wie auch vor 150 Jahren nehmen sich nicht ein Mensch, ein Team oder ein Institut allein der vielen offenen Fragen an. Auch wenn einige Namen immer wieder im Zusammenhang mit dem Thema auftauchen, geforscht wird von vielen auf der ganzen Welt. Diese Tatsache ist von großer Wichtigkeit, denn nur auf diese Art und Weise können

mögliche regionale Unterschiede wie auch Grenzen übergreifende Gemeinsamkeiten festgestellt werden.

Die Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz ist an der Erforschung des rezenteren kleinen subkortikalen Schlaganfalls beteiligt. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit einigen offenen Fragen dieses Forschungsbereiches.

Der folgende Abschnitt leitet in ein großes Kapitel der Neurologie ein – den Schlaganfall. Ausgehend von diesem umfassenden Begriff werden die wesentlichen Eigenschaften des rezenteren kleinen subkortikalen Infarkts erläutert, um dann den Status quo der heutigen Forschung mit den Ergebnissen und Erkenntnissen dieser Arbeit zu vergleichen.

3 Grundlagen

3.1 Der Schlaganfall und seine Subtypen

3.1.1 Definition

Schlaganfall, auch apoplektischer Insult, Apoplex, Insult oder Hirnschlag genannt, ist der Überbegriff für ein plötzlich eintretendes zentralnervöses Defizit unterschiedlicher Ätiologie. Das Wort *Schlag* verdeutlicht, dass es sich hierbei um ein akut oder schlagartig einsetzendes Geschehen handelt und somit von langsamer fortschreitenden Pathologien zu unterscheiden ist.^{18, 19}

3.1.2 Epidemiologie

Nach Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen steht der Schlaganfall an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen in Österreich. Die Wahrscheinlichkeit, einen Insult zu erleiden, steigt im höheren Alter. Laut Österreichischer Schlaganfall-Gesellschaft sind im Alter zwischen 45 und 54 Jahren 2% der Männer und 1% der Frauen, zwischen 65 und 74 Jahren 6% und im Altersbereich über 75 mehr als 10% der Bevölkerung betroffen.²⁰

3.1.3 Was verbirgt sich hinter dem Überbegriff *Schlaganfall*?

Der umfassende Begriff vereint zwei einander pathophysiologisch gegensätzliche zerebrovaskuläre Pathologien:

1. Ischämie
2. Hämorrhagie

Circa 20% aller Schlaganfälle sind auf eine zerebrale Blutung, genannt Hämorrhagie, zurückzuführen.²¹ Bezogen auf die Lokalisation unterscheidet man Epidural-, Subdural-, Subarachnoidal- und Intrazerebralblutungen. Durch den Austritt von Blut aus dem Gefäßsystem wird zum einen das umliegende Gewebe durch den entstehenden erhöhten Druck geschädigt. Und zum anderen wird der Transport von Sauerstoff und Nährstoffen in die distal des Lecks gelegenen Areale unterbunden. Als Ursachen des hämorrhagischen Insults kommen art. Hypertonus, Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen, Traumata, hämorrhagische Diathese, Venenthrombosen, Tumorblutungen und viele mehr in Frage.¹⁹

Die Mehrzahl, etwa 80% aller Insulte, ist ischämischer Genese. Das heißt, sie entstehen durch Minderdurchblutung von Gehirnregionen, was -wie bei einer Hämorrhagie- zu einer Unterversorgung der nachfolgenden Gehirnregionen mit Sauerstoff und Glukose führt. Der ischämische Schlaganfall kann weiter unterteilt werden in Subtypen unterschiedlicher Pathophysiologie. Diesem Thema widmet sich ein 2009 publiziertes Paper von Amarenco et al.², in welchem die sogenannte A-S-C-O-Klassifikation für Schlaganfälle vorgeschlagen wird.

„A“ steht dabei für Atherosklerose. Dieser Schlaganfall-Typus entsteht durch atherosklerotische Makroangiopathien hirnversorgender Gefäße. Dabei spielt sich der pathologische Prozess im Gefäßlumen ab und führt zur Einengung oder vollständigen Okklusion des Lumens. Bei dieser Entität können sich entweder arterio-arterielle Embolien oder seltener hämodynamische Beeinträchtigungen ereignen. Im europäischen Raum am häufigsten davon betroffen ist der extrakranielle Anteil der Arteria carotis interna (ACI).²² Das „S“ steht für „Small Vessel Disease“ (SVD). Darunter werden all jene Schlaganfälle zusammengefasst, die durch Architekturstörung oder Verschluss kleiner, das Marklager perforierender Hirnarterien entstehen.²¹ Dafür verantwortlich gemacht wird die sogenannte Kleingefäßerkrankung. Die Ätiologie dieser Veränderung ist bis dato noch unklar. Angenommen wird, dass durch diese nicht nur eine einzige, sondern viele unterschiedliche Pathologien verursacht werden können. Darunter fallen unter anderem auch der striatocapsuläre Infarkt und der rezente kleine subkortikale Infarkt.¹

„C“ steht für Kardioembolie. Dieser Typ umfasst alle Insulte, die durch weit proximal gebildete, extrakranielle Embolien verursacht werden. Zu den Embolie-Quellen zählt allen voran das Herz. Die Bildung von Herzthromben ist häufig assoziiert mit Vorhofflimmern, defekten oder mechanischen Herzklappen, einer Kontraktionsschwäche des Herzens oder entzündlichen Veränderungen desselben Organs. Bei PatientInnen mit offenem Foramen ovale besteht eine direkte Kurzschlussverbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof. Bei erhöhtem Druck im rechten Ventrikel kann dies dazu führen, dass Thromben vom venösen direkt ins arterielle System gelangen und dadurch eine sogenannte *paradoxe Embolie* auslösen können.¹⁹

Der letzte Buchstabe „O“ steht für „other causes“, also für andere seltene Ursachen des Schlaganfalls. Hierunter fallen beispielsweise Erkrankungen wie Lupus erythematodes, Morbus (Mb.) Fabry, Thrombozythämie oder disseminierte intravasale Koagulation (DIC). Jeder Teilbereich der A-S-C-O-Klassifikation kann in drei Grade untergliedert werden, die angeben, wie wahrscheinlich das Vorliegen des jeweiligen Subtyps ist. Die Zahl 1 gibt an,

dass es sich definitiv um eine potentielle Ursache für den Schlaganfall handeln könnte. 2 bedeutet, dass die Kausalität unsicher und 3, dass sie unwahrscheinlich ist. Auf die genauen Definitionen dieser Klassifikation und deren Anwendung wird später in dieser Arbeit eingegangen.

3.2 Der subkortikale Schlaganfall und seine Nomenklatur

Zunächst stellt sich die Frage, wie Lakunen, der lakunäre Schlaganfall, der akute subkortikale Schlaganfall und das neue Konzept des rezenten kleinen subkortikalen Infarkts („Recent Small Subcortical Infarct“, RSSI) in dieses Klassifikationsgerüst eingeordnet werden können.

Alle zuletzt genannten Begriffe beschreiben im Endeffekt dieselbe oder zumindest eine ähnliche Pathologie. In diesem Abschnitt soll einerseits auf einige wesentliche und häufig verwendete Termini hingewiesen werden und andererseits auch auf solche, die oft zu Missverständnissen führen.

3.2.1 Zwei subkortikale Pathomechanismen

CM Fisher erklärte in seinem 1982 verfassten Review Folgendes: Generell müsse man die Entstehung kleiner Lakunen von jener größerer trennen. Pathophysiologisch handle es sich bei kleinen Lakunen um eine „segmental arteriolar disorganisation“.²³

Für die Existenz größerer Lakunen seien laut Fisher Atherosklerose und Embolien verantwortlich. Demnach wären es dieselben Ursachen, die auch für kortikale Infarkte von Bedeutung sind. Zudem habe der Durchmesser der Infarkte auch Einfluss auf die Klinik. So würden größere in der Regel zu einem symptomatischen Verlauf tendieren und kleinere eher zu einem asymptomatischen.

Dieser Theorie der zwei subkortikalen Pathomechanismen folgten auch Boiten et al.²⁴ und Khan et al.²⁵. Letztere untergliederten die „Small Vessel Disease“ (SVD) auf der Basis des Grades an zerebralen Marklagerveränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) (Marklagerhyperintensitäten, engl.: White Matter Hyperintensities, WMHs). So entstanden die Subgruppen „Ischemic Leukoaraiosis“ (ILA) und „Isolated Lacunar Infarction“ (ILI). Es wird beschrieben, dass ILIs alle Gefäßverschlüsse oder Einengungen umfasse, welche - bezogen auf den Ursprung der penetrierenden Arterie- sehr weit proximal liegen. Ihr

Durchmesser sei im Verhältnis zur anderen Subgruppe größer und betrage zwischen 200 bis 800 Mikrometer. Die durch einen Infarkt entstehenden Lakunen seien ebenso verhältnismäßig groß und weniger an der Zahl. Diese Subgruppe sei assoziiert mit Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Myokardinfarkten (MI), es handle sich möglicherweise um eine proatherosklerotische Pathophysiologie. ILIs entsprechen wahrscheinlich den von Fisher beschriebenen „giant“ Lakunen. „Ischemic Leukoaraiosis“ hingegen betreffe die kleinen, weiter distal gelegenen lentikulostriatalen Gefäße. Sie hätten einen Durchmesser von 40 bis maximal 200 Mikrometer. Die Schädigung eines solchen Gefäßes verursache meist mehrere und kleinere Lakunen, die mit MRT-Signalveränderungen der weißen Substanz (WMHs) einhergehen würden. Ein gehäuftes Auftreten von arterieller Hypertension und höherem Alter könne in dieser Gruppe verzeichnet werden.²⁵

Die Unterscheidung in zwei subkortikale Pathomechanismen ist bis heute aufrecht, auch wenn sich Namen und Assoziationen geändert haben. Übertragen auf die moderne Nomenklatur spricht man heute vom rezenten kleinen subkortikalen Infarkt und vom striatocapsulären Infarkt. Beide können durch die SVD entstehen. Tabelle 1 versucht einen Überblick zu verschaffen, um verschiedene Nomenklaturen miteinander in Verbindung zu bringen.

Unterschiedliche Bezeichnungen für den subkortikalen Infarkt			
CM Fisher	Khan et al. ²⁵	Gängige, veraltete Nomenklatur	Heutige Nomenklatur ¹
Kleine Lakunen	ILA: „Ischemic Leukoaraiosis“	Lakunärer Schlaganfall	„Recent Small Subcortical Infarct“ / Rezenter kleiner subkortikaler Infarkt
Große, „giant“ Lakunen	ILI: „Isolated Lacunar Infarction“		„Large Subcortical Infarct“ / Striatocapsulärer Schlaganfall

Tabelle 1: Unterschiede in den Bezeichnungen des subkortikalen Schlaganfalls im Laufe der Zeit und Entwicklung

3.2.2 Small Vessel Disease

Die SVD beschreibt eine Kleingefäßerkrankung, die nicht nur zu einer einzigen, sondern zu mehreren akuten pathologischen Erscheinungen führen kann. Zu den Veränderungen zählen der rezente kleine subkortikale Infarkt, der striatocapsuläre Infarkt und weitere, wie

z.B. kleine, tiefe intrakranielle Hämorrhagien oder Entzündungen. Die genannten akuten Ereignisse können wiederum unterschiedliche chronische (End-) Stadien nach sich ziehen. Darunter fallen eine oder mehrere Lakunen, White Matter Hyperintensities und ein sich nahezu oder vollständig in der MRT unauffällig darstellendes Gewebe.¹ Da CM Fisher seine Entdeckung zumeist während Obduktionen machte, ist es nachvollziehbar, weshalb er von den chronischen Folgen des subkortikalen Schlaganfalls, nämlich von Lakunen, berichtete.

Die Abbildung 1 veranschaulicht die akuten und chronischen Folgezustände der SVD.

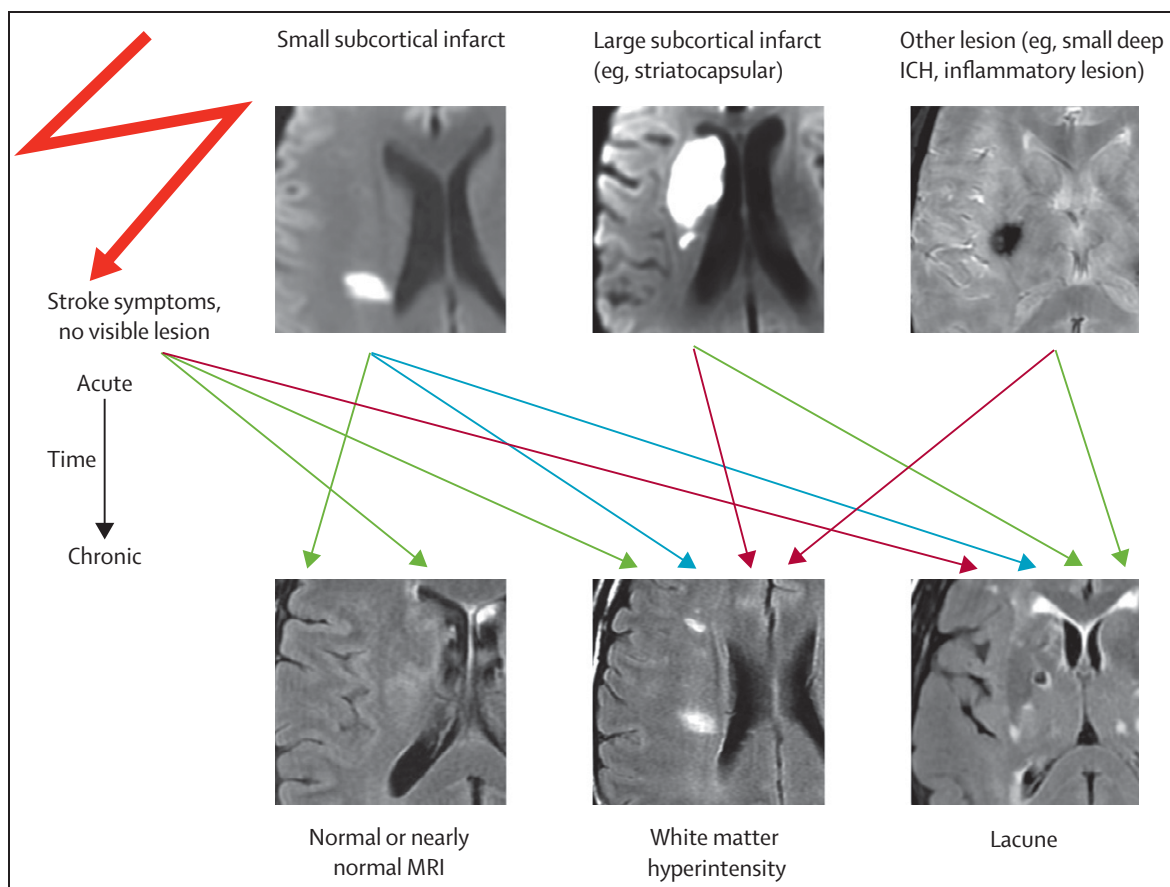


Abbildung 1: Darstellung der akuten (obere Reihe) und chronischen (untere Reihe) Folgen der „Small Vessel Disease“. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass unterschiedliche Pathologien zu denselben chronischen Endstadien führen können. Und umgekehrt kann auch ein chronischer Folgezustand auf unterschiedliche Akutereignisse zurückgeführt werden; ICH=intrakranielle Hämorrhagie (engl.: intracranial haemorrhage); (Abbildung aus „Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration“¹)

3.2.3 Lakune

Das Wort *Lakune* kommt ursprünglich aus dem Französischen und bedeutet Hohlraum. Sie ist meist oval geformt und mit Flüssigkeit gefüllt. Diese radiologisch erfassbaren oder in der Obduktion sichtbaren Lakunen stellen ein Endstadium nach stattgehabtem

Gewebsuntergang dar, sozusagen eine Narbe. Definitionsgemäß haben sie einen Durchmesser zwischen 3 und 15 mm und liegen in den tiefen, subkortikalen Regionen des Gehirns. Zu unterscheiden sind diese Hohlräume von jenen anderer Genese, wie dilatierte perivaskuläre Räume oder post mortem entstandene Gaseinschlüsse.^{14, 26}

3.2.4 White Matter Hyperintensities

Pathophysiologisch gehen WMHs vermutlich auf vaskuläre Ereignisse zurück und kommen großteils bei älteren Menschen vor. Klinisch können sie durch kognitive Defizite wie beispielsweise Demenz in Erscheinung treten.¹

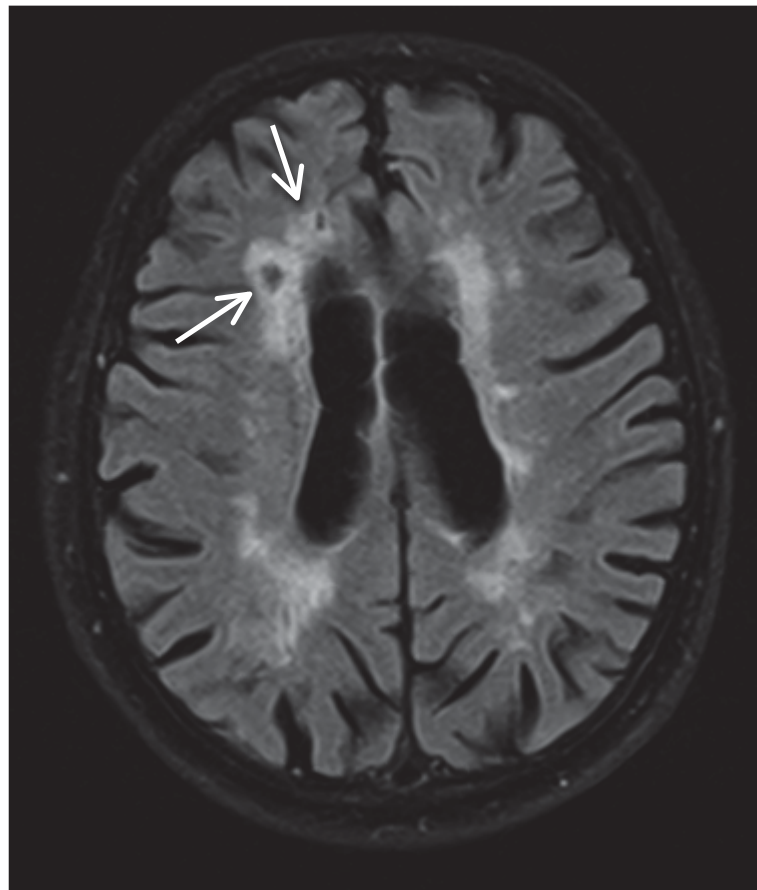


Abbildung 2: Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz zeigt Lakunen (siehe Pfeile) und White Matter Hyperintensities; Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz

Für diese in der T2-gewichteten MRT-Darstellung hyperintens erscheinenden Läsionen gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Bezeichnungen. Einige häufig verwendete Termini werden in folgender Tabelle angeführt:

Unterschiedliche Begriffe für WMHs	
Begriff	Häufigkeit des verwendeten Begriffs (%)
Leukoaraiosis	31
White Matter Lesions (WMLs)	24
White Matter Hyperintensities (WMHs)	19
White Matter Changes	12
Leukenzephalopathie	7
White Matter Disease	4
Andere	2

Tabelle 2: Unterschiedliche Begriffe für WMHs inkl. ihrer Häufigkeiten in Publikationen; (Tabelle modifiziert nach Wardlaw et al.¹)

3.2.5 Striatocapsulärer Infarkt

Es wird vermutet, dass Läsionen in den Basalganglien oder in der Capsula interna, deren Durchmesser 20 mm übersteigen, eine eigenständige Pathophysiologie aufweisen. Und daher sind sie vom rezenteren kleinen subkortikalen Infarkt zu differenzieren. Ursächlich kommen laut Donnan et al.²⁷ folgende Ätiologien in Frage: Verschluss der Arteria cerebri media (ACM) durch kardiale Embolien, Stenose oder Verschluss der ACI oder Okklusion von mehreren Ursprüngen lentikulostriataler Arterien durch pathologische Prozesse in der ACM.

Die hervorragende Kollateralversorgung der ACM kann Schäden im Bereich des Kortex verhindern. Jedoch gilt Selbiges nicht für das Versorgungsgebiet der lentikulostriatalen Gefäße, was in der Folge zu einem Schlaganfall führen kann. Auf Grund ihrer Lokalisation werden sie als *striatocapsuläre Infarkte* bezeichnet. Da sie wie erwähnt von größerem Ausmaß sind, werden sie von einigen AutorInnen auch „giant infarcts“ genannt.²⁸

3.2.6 Rezenter kleiner subkortikaler Infarkt

Diese Subgruppe ischämischer Schlaganfälle ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Das Adjektiv *rezent* bezieht sich auf einen Zeitraum von wenigen Wochen und spricht für die Akuität des Ereignisses. *Klein* steht für die Begrenzung des maximalen Durchmessers der in der Bildgebung sichtbaren Läsion auf weniger als 20 mm.¹

Wardlaw et al.¹ identifizierten aus über 640 „abstracts“ 159 verschiedene Bezeichnung für diesen Subtyp. *Lakunärer Schlaganfall* und *Lakunärer Infarkt* waren die am häufigsten genannten Termini. Diese sehr gängigen, jedoch veralteten Begriffe sind irreführend, denn nicht jeder dieser Infarkte führt schlussendlich zu einer Lakune.

Zur Vereinfachung wird in dieser Arbeit der Begriff *rezenter kleiner subkortikaler Infarkt* oder „Recent Small Subcortical Infarct“ verwendet und mit den Buchstaben „RSSI“ abgekürzt. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die in den folgenden Kapiteln erwähnten Publikationen keiner einheitlichen Definition des subkortikalen Schlaganfalls folgen. Grund dafür ist unter anderem, dass sich die Definition und Nomenklatur im Laufe der Zeit verändert hat. Daher ist die Bezeichnung *RSSI* nicht für alle Studien zutreffend. Stattdessen werden die einheitlichen Abkürzungen *SI* für *subkortikaler Infarkt* und *KI* für *kortikaler Infarkt* verwendet.

3.3 Schwierigkeiten in der Erforschung des RSSI

Seit mehr als 150 Jahren beschäftigen sich MedizinerInnen mit ischämischen Erkrankungen der weißen Gehirnssubstanz. Bis heute sind viele Fragen zu diesem Thema unbeantwortet. Woran kann das liegen?

Vor der Ära der detaillierten, gewebesensitiven zerebralen Bildgebung war der Erkenntnisgewinn beschränkt auf Informationen durch Obduktionen. Die Tatsache, dass an diesem Krankheitsbild nur wenige Menschen unmittelbar versterben, verkompliziert die Untersuchung, bezogen auf die Obduktion selbst und auch auf die Interpretation derselben. Hinzu kommt, dass die zu obduzierenden Gefäße sehr klein und daher schwer zu beurteilen sind.⁸ Trotz der heute zur Verfügung stehenden modernen radiologischen Diagnostik sind noch immer nicht alle Fragen zu diesem Thema beantwortet.

Ein weiteres Problem stellt die Fehlinterpretation von klinischen Symptomen dar, die folglich zur Fehlklassifikation eines Schlaganfalls führen kann. Dazu soll erwähnt sein, dass bestimmte klinische Präsentationen mit subkortikalen und andere mit kortikalen Infarkten assoziiert werden. Es wird beschrieben, dass *SI* vor allem zu reinen motorischen, sensorischen und zu sensomotorischen Ausfällen sowie zu ataktischer Hemiparese führen. Hingegen schließen bestimmte klinische Symptome wie z.B. visuelle Defizite oder das Vorliegen höherer zerebraler Dysfunktionen (Aphasie, Neglect) einen *SI* zumeist aus.^{23, 29-}

³¹ Jedoch konnte in einer Studie auch gezeigt werden, dass bei etwa 10% bis 20% der

PatientInnen mit milden klinischen kortikalen Symptomen de facto ein relevanter subkortikaler Infarkt in der Bildgebung vorliegt. Und umgekehrt weisen 10% bis 20% der PatientInnen mit subkortikaler Klinik einen kleinen kortikalen Infarkt in der bildgebenden Diagnostik auf. Hierbei wird auch von „lacunar stroke mimic“ gesprochen.³²

Die korrekte Klassifizierung von Schlaganfällen, im Speziellen von SI, ist schwierig. Falsche Subtypisierungen im Rahmen einer Studie können zu inkorrekten und folglich eingeschränkten Ergebnissen führen. In der multizentrischen TOAST- (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment-) Studie³³ beispielsweise wurden Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie für die Klassifizierung der Schlaganfälle herangezogen. Viele Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass diese Parameter nicht signifikant häufiger bei subkortikalen als bei kortikalen Infarkten auftreten. Daraus resultiert, dass besagte Faktoren nicht zur Typisierung herangezogen werden können.^{8, 10}

Eine weitere Schwierigkeit stellt die uneinheitliche Nomenklatur dar. Sie erschwert das Auffinden, Lesen, Verstehen, Interpretieren und Vergleichen wissenschaftlicher Artikel zum Thema. Um dieser Problematik Abhilfe zu verschaffen, erschien 2013 ein Paper¹ mit Vorschlägen zur standardisierten Nomenklatur. Die Begriffsdefinitionen in der vorliegenden Arbeit basieren auf der in jenem Artikel empfohlenen Terminologie.

Zusammenfassend sind die mögliche Inkongruenz zwischen Bildgebung und Klinik, die Fehlklassifikation und die heterogene Nomenklatur Gründe, weshalb nach so vielen Jahren noch immer vielerorts an der Thematik geforscht wird und auch werden muss.

3.4 Was ist ein RSSI?

Etwa ein Viertel aller erstmaligen ischämischen Infarkte und etwa ein Fünftel aller Schlaganfälle entfallen auf den RSSI²⁹, welcher häufig auch als *lakunärer Schlaganfall* bezeichnet wird. Dieser Begriff ist jedoch irreführend, da nicht jeder RSSI eine Lakune hinterlässt. Schätzungen über die Anzahl der hohlraumbildenden RSSIs variieren zwischen 28% und 94%.^{1, 34} Im chronischen Stadium kann sich ein solcher Infarkt radiologisch unterschiedlich präsentieren, nämlich als Lakune, als WMH oder auch als nahezu oder vollkommen unsichtbare Läsion.²⁰ Dieser Schlaganfall-Entität ursächlich ist der Verschluss oder die Permeabilitätsstörung¹¹ eines penetrierenden, das Gehirn in der Tiefe versorgenden Gefäßastes. Zu den beschriebenen Lokalisationen gehören Basalganglien

(Putamen, Pallidum und Nucleus caudatus), Pons, Thalamus, Capsula interna, Corona radiata und subkortikale weiße Substanz.^{8, 17, 23, 26}

3.4.1 Worauf basiert die Diagnose des RSSI?

Vor der Entwicklung der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gab vor allem die klinische Akutpräsentation vermeintlich Aufschluss über eine Schlaganfall-Entität. Post mortem konnten durch Obduktion gegebenenfalls zusätzlich Informationen über den Subtyp gewonnen werden. Diese beiden diagnostischen Optionen waren jedoch von geringer Präzision.³⁵

In den vergangenen Jahren wurde vornehmlich die CT als bildgebendes Untersuchungsverfahren bei Schlaganfällen herangezogen. Durch die Verbesserung der radiologischen Untersuchungstechniken und die weitverbreitete Verfügbarkeit der MRT wurde die Schlaganfall-Diagnostik revolutioniert. Die Diagnose des RSSI soll auf Grundlage neuroradiologischer Bildgebung gestellt werden. Sofern es keine Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT gibt, soll diese in der Abklärung akuter Infarkte der CT auf Grund höherer Sensitivität und Spezifität vorgezogen werden. Die Bildgebung mittels CT wird in diesem Zusammenhang nicht mehr empfohlen. In der Diagnostik des RSSI spielt die diffusionsgewichtete MRT neben der FLAIR-, T1-gewichteten und T2-gewichteten Sequenz die bedeutendste Rolle. Der Hinweis auf einen neu aufgetretenen Infarkt im Bereich einer perforierenden kleinen Arterie im Zusammenhang mit klinischen Symptomen oder sicheren radiologischen Merkmalen sind beweisend für den Schlaganfall. Das räumliche Ausmaß des Infarkts darf 15 bis 20 mm im Durchmesser nicht überschreiten.¹

3.4.2 Wer bekommt einen RSSI?

Das ist eine wesentliche, viel diskutierte Schlüsselfrage im Zusammenhang mit dem RSSI. Genauer gesagt geht es darum, welche Risikofaktoren mit dieser Schlaganfall-Entität assoziiert werden - und in weiterer Folge darum, ob subkortikale und kortikale Infarkte ein signifikant voneinander abweichendes Risikofaktorprofil aufweisen. Wenn dem so wäre, läge die Annahme nahe, dass sie sich auch bezüglich der Ätiologie, Pathophysiologie und demzufolge auch der Prognose und Therapie unterscheiden. Dies verdeutlicht die Relevanz dieser Fragen. Die Antworten haben Einfluss auf die optimale Prävention und Behandlung des Schlaganfalls.

Es existiert eine Vielzahl an Studien, die sich der Gegenüberstellung von Risikofaktorprofilen bei PatientInnen mit subkortikalem im Vergleich zu kortikalem Schlaganfall widmen. Die Ergebnisse sind allerdings zum Teil inkonsistent. Das liegt vor allem daran, dass unterschiedliche Definitionen der einzelnen Infarkt-Subtypen für die Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls herangezogen werden. Entscheidend für die Diagnosestellung eines RSSI ist, wie bereits im Kapitel zuvor beschrieben, die radiologische Bildgebung. Auf ihrer Basis sollte eine Subtypisierung vorgenommen werden. Ausschlaggebend ist, dass das Risikofaktorprofil selbst keinen Einfluss darauf hat. Andernfalls spricht man von einem Klassifikations-Bias, ein grundlegender Fehler, der zu falschen Ergebnissen führen kann.^{9, 10}

In den folgenden Absätzen werden sowohl die frühen als auch die modernen Forschungsergebnisse bezogen auf die Charakterisierung von PatientInnen mit subkortikalen (SI) und kortikalen Infarkten (KI) erläutert.

Welche Rolle spielt Bluthochdruck?

1965 berichtet CM Fisher von einer direkten Assoziation zwischen Lakunen und art. Hypertension. Bei fast allen PatientInnen mit lakunärem Schlaganfall (er verwendete diesen Terminus in seinen Arbeiten) konnte er entweder Bluthochdruck per se oder ein Herzgewicht >400 Gramm ohne andere Ursache für die Herzhypertrophie als Hypertension beobachten.²³

Bis heute ist die Ansicht weit verbreitet, dass art. Hypertension signifikant häufiger bei PatientInnen mit subkortikalen als mit kortikalen Schlaganfällen vorliegt. In einem 2005 publizierten Review¹⁰ wurden etwa 30 Studien miteinander verglichen, die sich bezogen auf das Risikofaktorprofil der Unterscheidung zwischen PatientInnen mit SI und KI widmeten. Grundlage der Gegenüberstellung bildete die Klassifikationsmethode für ischämische Schlaganfall-Subtypen der jeweiligen Studie. Vereinfacht gesagt wurden die Ergebnisse von Studien, welche eine Risikofaktor-abhängige Methode wählten, verglichen mit jenen, die eine Risikofaktor-unabhängige Subtypisierung vornahmen. Risikofaktor-abhängig bedeutet, dass durch das Vorhandensein gewisser Parameter wie art. Hypertonus oder auch DM die Diagnose *SI* favorisiert wird und somit Einfluss auf die Klassifikation von Infarkten hat. Konsekutiv resultiert bei Risikofaktor-abhängigen Studien eine höhere Rate an BluthochdruckpatientInnen in der Gruppe mit SI. Dies entspricht einem Klassifikations-Bias. Bei Anwendung von Klassifikationen, die sich lediglich auf

bildgebende und klinische Aspekte stützen, gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Hypertonie-Häufigkeit zwischen PatientInnen mit SI und KI.^{10, 36} Viele Studien kommen zu demselben Ergebnis, einige davon werden in Tabelle 3 angeführt.

Studienergebnisse zu art. Hypertension			
Studie	Publikationsjahr	Fallzahl (n) *	Art. Hypertension (%)
Wardlaw et al. ³⁷	2011	SI: 67 KI: 67	SI: 52 KI: 61
Jackson et al. ⁹	2010	SI: 648 KI: 1048	SI: 42 KI: 45
Jackson et al. ⁹ Erweiterte Metaanalyse	2010	SI: 2933 KI: 6099	SI: 52 KI: 53
Jackson et al. ⁶	2009	SI: 282 KI: 527	SI: 48 KI: 53
Jackson et al. ¹⁰	2005	SI: 1301 KI: 2071	SI: 54 KI: 49

Tabelle 3: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von art. Hypertonie zwischen PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); *Die Zahlen gelten nur speziell für art. Hypertonie, die gesamte Studie kann mehr PatientInnen umfassen

Eine prospektive Studie⁶ aus dem Jahre 2009 untersuchte 282 PatientInnen mit SI und 527 PatientInnen mit KI. Unter den SI-PatientInnen konnte ein Bluthochdruck in 48% der Fälle festgestellt werden, in der Vergleichsgruppe mit KI waren es 53%. Dieser Unterschied galt als nicht signifikant. 2010 wurde eine Metaanalyse⁹ publiziert, in welcher fünf prospektive Schlaganfall-Datenbanken aufgearbeitet wurden. Diese umfassten zusammen insgesamt 1062 PatientInnen mit SI und 1813 PatientInnen, die einen KI erlitten hatten. 42% aller PatientInnen mit SI wiesen einen erhöhten Blutdruck auf, im Vergleich zu 45% der PatientInnen mit KI. Diese Differenz erreichte ebenfalls keine statistische Signifikanz. Zusätzlich zu diesen fünf prospektiven Schlaganfall-Registern wurden die Ergebnisse von neun weiteren Studien mit Risikofaktor-freien Klassifikationsmodellen ausgewertet, sodass für den Faktor Bluthochdruck insgesamt 2933 PatientInnen mit SI und 6099 PatientInnen mit KI herangezogen werden konnten. Die statistische Auswertung ergab einen Prozentsatz an HypertonikerInnen in der Gruppe mit SI von 52 und in der Gruppe mit KI von 53.

In allen in Tabelle 3 beschriebenen Studien kam art. Hypertonie nicht signifikant häufiger bei PatientInnen mit SI als bei jenen mit KI vor. Das lässt die Annahme zu, dass Bluthochdruck zwar eine wichtige Rolle als Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle spielt, jedoch nicht häufiger bei einem der beiden Infarkt-Subtypen vorliegt.

Welche Rolle spielt Diabetes mellitus?

Bereits Fisher hielt in den 60er Jahren fest, dass Diabetes mellitus (DM) nicht gehäuft im Zusammenhang mit Lakunen auftritt. Denn lediglich bei 11% der Untersuchten diagnostizierte er die Zuckerkrankheit.¹⁶

Dennoch war in den letzten Jahren die Vorstellung, dass das Auftreten von SI assoziiert sei mit DM, weit verbreitet. Dazu beigetragen haben vor allem Studien mit Risikofaktor-abhängiger Schlaganfall-Klassifikation, in welchen von einem signifikant höheren Anteil an DM bei den PatientInnen mit SI berichtet wurde. In jüngeren Studien verhalten sich die diesbezüglichen Ergebnisse ähnlich zu jenen für Bluthochdruck. Werden wiederum bloß Studien herangezogen, die eine Risikofaktor-freie Klassifikation anwenden, besteht kein signifikanter Unterschied mehr in der Häufigkeit dieser Erkrankung.^{9, 10} Studien, die dies belegen, und deren Ergebnisse werden in der nachstehenden Tabelle angeführt.

Studienergebnisse zu DM			
Studie	Publikationsjahr	Fallzahl (n) *	DM (%)
Wardlaw et al. ³⁷	2011	SI: 67 KI: 67	SI: 16 KI: 9
Jackson et al. ⁹	2010	SI: 648 KI: 1048	SI: 13 KI: 11
Jackson et al. ⁹ erweiterte Metaanalyse	2010	SI: 2933 KI: 6104	SI: 17 KI: 19
Jackson et al. ⁶	2009	SI: 282 KI: 527	SI: 13 KI: 10
Jackson et al. ¹⁰	2005	SI: 1302 KI: 2071	SI: 20 KI: 20

Tabelle 4: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von Diabetes mellitus (DM) zwischen PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); *Die Zahlen gelten nur speziell für DM, die gesamte Studie kann mehr PatientInnen umfassen

Bei PatientInnen mit SI schwanken die Werte für Diabetes mellitus zwischen 13% und 20% und bei den PatientInnen mit kortikalem Infarkt zwischen 9% und 20%. Alle Unterschiede in Bezug auf diese Erkrankung zwischen PatientInnen mit SI und KI, welche in Tabelle 4 aufgelistet werden, erreichten keine statistische Signifikanz. Daher kann angenommen werden, dass DM -ebenso wie art. Hypertonie- einen wichtigen Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle darstellt, jedoch nicht häufiger bei PatientInnen mit SI vorkommt.

Welche Rolle spielen Rauchen und stattgehabte Transitorisch Ischämische Attacken?

Bezüglich der Häufigkeit von stattgehabten Transitorischen Ischämischen Attacken (TIA) sind die Daten durchwegs sehr einheitlich. Die Prozentwerte für TIA bewegen sich in der PatientInnengruppe mit SI zwischen 14 und 17, in der Gruppe mit KI zwischen 16 und 18.^{6,9} Die Unterschiede in der TIA-Häufigkeit zwischen PatientInnen mit SI und KI sind in keiner der in Tabelle 5 dargestellten Studien signifikant.

Studienergebnisse zu Nikotinabusus und TIA			
Studie	Publikationsjahr	Nikotinabusus (%)	TIA (%)
Jackson et al. ⁹	2010	SI: 42 KI: 36	SI: 14 KI: 17
Jackson et al. ⁹ erweiterte Metaanalyse	2010	SI: 42 KI: 35	SI: 14 KI: 16
Jackson et al. ⁶	2009	SI: 39 KI: 29	SI: 17 KI: 18
Jackson et al. ¹⁰	2005	RR: 1,00 CI: 0,92-1,08	RR: 1,26 CI: 0,97-1,64

Tabelle 5: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von Rauchen und Transitorischen Ischämischen Attacken (TIA) zwischen PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); CI=Konfidenzintervall; RR=relatives Risiko

Bezüglich der Häufigkeit des Risikofaktors *Rauchen* wird sowohl von keinem wesentlichen Unterschied¹⁰ zwischen den beiden Schlaganfall-Subtypen als auch von einer signifikanten Differenz⁶ zugunsten der PatientInnen mit SI berichtet. In einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse⁹ konnte ein leichter Überhang an RaucherInnen in der SI-Gruppe verzeichnet werden. In dieser rauchten im Durchschnitt 42% und in jener mit KI waren es 36%. Dieser Unterschied galt jedoch nicht als signifikant. Die in derselben Publikation um mehrere Studien erweiterte Metaanalyse ergab dagegen sehr wohl einen signifikanten Unterschied mit einer höheren Rate an RaucherInnen unter den PatientInnen mit SI. Diese rauchten in 42% der Fälle, wohingegen es lediglich 35% in der Vergleichspopulation waren.

Welche Rolle spielen VHF, Carotisstenose und KHK?

Dass zerebrale Embolien oder die Erkrankung der ACI häufige Risikofaktoren in der Entstehung von Lakunen darstellen, schloss CM Fisher aus.¹⁶

Nach beinahe 50 Jahren Forschung, welche zwischen den Arbeiten von CM Fisher und heute liegen, ist man immer noch der Ansicht, dass sowohl Vorhofflimmern als auch ipsilaterale Carotisstenosen und Koronare Herzerkrankungen zu jenen Faktoren zählen, welche signifikant häufiger bei PatientInnen mit KI als bei jenen mit SI auftreten.^{6, 9, 10}

Studienergebnisse zu VHF, Carotisstenose und KHK					
Studie	VHF (%)	Kardio-embolie-Quelle (%)	Ipsilaterale Stenose ** (%)	Kontralaterale Stenose ** (%)	KHK (%)
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 3 KI: 12	k. A.	SI: 10 KI: 19 (>50%)	k. A.	SI: 12 KI: 22
Jackson et al. ⁹	k. A.	SI: 8 KI: 22 *	SI: 6 KI: 22 (>70%)	SI: 4 KI: 8 (>70%)	SI: 20 KI: 27
Jackson et al. ⁹ erweiterte Metaanalyse	k. A.	SI: 12 KI: 26 *	SI: 9 KI: 26 (>70%)	SI: 4 KI: 12 (>70%)	SI: 25 KI: 28
Jackson et al. ⁶	SI: 12 KI: 27	k. A.	SI: 5 KI: 18 (>70%)	SI: 4 KI: 6 (>70%)	SI: 20 KI: 28
Jackson et al. ¹⁰	RR: 0,51 CI: 0,42-0,62	k. A.	RR: 0,35 CI: 0,28-0,44 (>70%)	RR: 0,21 CI: 0,11-0,41 (>70%)	k. A.

Tabelle 6: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von Vorhofflimmern (VHF), Kardioembolie-Quellen, ipsi- und kontralateralen Carotisstenosen und Koronarer Herzkrankheit (KHK) zwischen PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); *Keine Angabe zur Definition der Kardioembolie-Quellen; **Die Stenose betrifft hirnversorgende Arterien; RR=relatives Risiko; CI=Konfidenzintervall; k. A.=keine Angabe(n)

Die bereits mehrfach zitierten Publikationen und deren Studienergebnisse zu diesem Thema sind in Tabelle 6 zusammenfassend aufgelistet. Drei davon^{6, 10, 37} berichten über die Häufigkeit von VHF unter PatientInnen mit den unterschiedlichen Schlaganfall-Subtypen. In allen drei Studien trat VHF signifikant häufiger bei PatientInnen mit KI auf. Bei 3%³⁷ und 12%⁶ aller PatientInnen mit SI wurde ein VHF diagnostiziert, im Vergleich zu 12%³⁷ und 27%⁶ in der PatientInnengruppe mit KI. Die Metaanalyse von Jackson et al.⁹ berichtet nur indirekt über die Häufigkeit von VHF, indem Kardioembolie-Quellen in den Ergebnissen enthalten sind, zu welchen auch unter anderem VHF zählt. 8% beziehungsweise 12% (erweiterte Metaanalyse) der PatientInnen mit SI wiesen eine solche Kardioembolie-Quelle auf, in der Vergleichsgruppe mit KI waren es 22% bzw. 26%. Es handelte sich hierbei sowohl in der Metaanalyse der 5 Schlaganfall-Datenbanken als auch

in der erweiterten Metaanalyse um einen signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit SI und KI. Ein Kritikpunkt ist, dass in dieser Studie keine Definition der Kardioembolie-Quellen angegeben wird. Dadurch wird ein Vergleich dieses Parameters mit anderen Studienergebnissen erschwert bzw. ist die Aussagekraft eines Vergleichs eingeschränkt.

Ipsilaterale Stenosen hirnversorgender Arterien kamen in den meisten angeführten Studien signifikant seltener bei PatientInnen mit SI vor.^{6, 9, 10} Lediglich die diesbezüglichen Studienergebnisse von Wardlaw et al.³⁷ erreichten zwischen PatientInnen mit SI und KI keine statistische Signifikanz. Alle Studien bis auf eine³⁷ werteten Stenosen ab einer Lumeneinengung von >70% als signifikant. Die Angaben zur Häufigkeit unter den PatientInnen mit SI schwankten zwischen 5% und 10%. Im Vergleich dazu waren es in der gegenübergestellten PatientInnengruppe zwischen 18% und 26% mit ipsilateraler Stenose einer hirnversorgenden Arterie. Eine kontralaterale Stenose lag bei durchschnittlich 4% aller PatientInnen mit SI und bei 6% bis 12% der Vergleichsgruppe vor.

Neben diesen Parametern weist auch die Koronare Herzkrankheit in einigen Studien eine signifikant höhere Rate bei PatientInnen mit KI auf. Letztere waren in 22% bis 28% der Fälle von einer KHK betroffen und PatientInnen mit SI in 12% bis 25%.^{6, 9, 37} Lediglich in der Studie von Wardlaw et al.³⁷ konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sowohl Stenosen und Verschlüsse hirnversorgender Arterien als auch KHK und Kardioembolie-Quellen wie VHF keine besonders häufigen Ursachen eines SI sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der SI und KI sowohl ein sich gleichendes als auch ein sich voneinander unterscheidendes Risikofaktorprofil aufweisen. Die Tatsache, dass es signifikante Unterschiede in den Bereichen VHF, Stenose hirnversorgender Gefäße und KHK gibt, spricht dafür, dass den beiden Schlaganfall-Subtypen wahrscheinlich auch eine differente Ätiologie und Pathophysiologie zugrunde liegt.

3.4.3 Wie entsteht ein RSSI?

Grundlange für die Ursachenforschung bildet die Unterscheidung des ischämischen Schlaganfalls in Subtypen. Für die meisten ischämischen Schlaganfälle wird ein atherothrombembolisches Geschehen verantwortlich gemacht. Als Risikofaktoren dafür

gelten sowohl kardiale als auch zerebrovaskuläre Erkrankungen wie VHF oder eine Stenose einer großen hirnversorgenden Arterie. Da Studienergebnisse zeigen konnten, diese Risikofaktoren signifikant seltener bei PatientInnen mit RSSIs vorkommen, wird vermutet, dass diese Entität auf andere Weise entsteht.

Non-atherothrombembolische Pathogenese

Aus den Informationen über die Risikofaktorprofile können zwei wesentliche Erkenntnisse abgeleitet werden: Erstens ist die Prävalenz von Atherosklerose bezogen auf hirnversorgende Arterien und koronare Herzkranzgefäße unter PatientInnen mit RSSI geringer als unter der PatientInnengruppe mit kortikalem Infarkt. Das lässt annehmen, dass bei diesen PatientInnen im gesamten Gefäßsystem ihres Körpers seltener atherosklerotische Veränderungen vorliegen. Zweitens entstehen signifikant weniger RSSIs auf Grund von Embolien des Herzens oder proximaler großer Arterien. Diese beiden Tatsachen unterstützen die Hypothese einer eigenständigen, non-atherothrombembolischen Genese des RSSI.^{9, 10}

Weitere Hinweise für einen eigenständigen subkortikalen Pathomechanismus

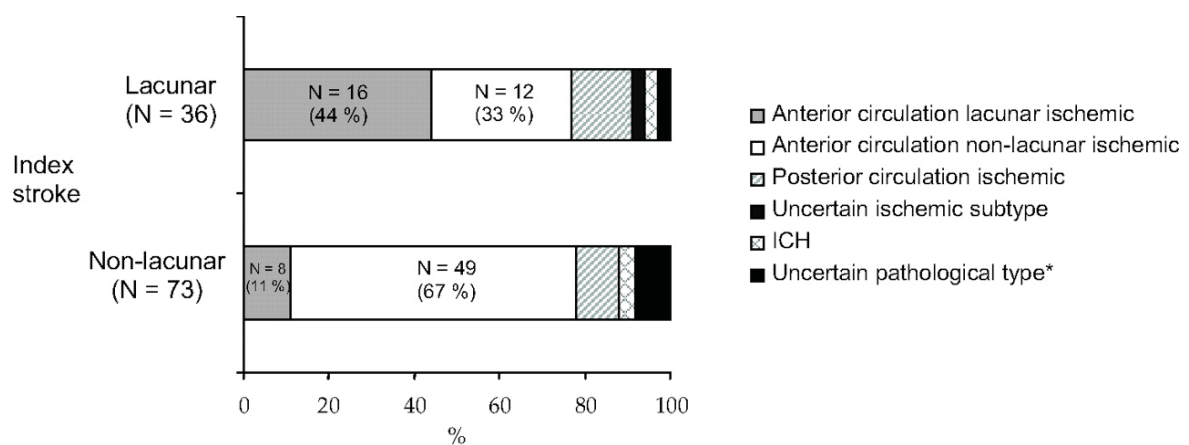
Abgesehen vom Risikofaktorprofil gibt es noch einige weitere Hinweise, die für einen eigenständigen Pathomechanismus des RSSI sprechen. Hierunter fällt zum Beispiel die Häufigkeit, an den Folgen des Ereignisses zu sterben. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben ist sowohl kurz nach dem Schlaganfall als auch Jahre nach dem Ereignis signifikant höher in der Gruppe mit kortikalen Infarkten.^{6, 7} Auffällig ist jedoch, dass sich mit steigendem zeitlichen Abstand zum Primäreignis die relativen Häufigkeiten der Subtypen aneinander angleichen. Anders ausgedrückt ist laut einer Metaanalyse⁷ die Wahrscheinlichkeit, an einem kortikalen Infarkt zu sterben, am höchsten innerhalb des ersten Monats. Diese ist zu jenem Zeitpunkt etwa drei- bis vielmal höher als bei einem SI. Nach 1 bis 12 Monaten ist die Mortalität unter PatientInnen mit kortikalen Infarkten noch etwa doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe und nach 1 bis 5 Jahren ist der Unterschied zwischen den beiden Subtypen am geringsten. Die Differenzen waren zu jedem untersuchten Zeitpunkt signifikant. Hinzuzufügen ist, dass bei einem Großteil der Studien, welche in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, die Diagnostik des akuten ischämischen Geschehens nicht auf MRT-, sondern auf CT-Untersuchungen basierte.

Studienergebnisse zu Mortalität und wiederholter Infarkt				
Studie	Jackson et al. ⁷		Jackson et al. ⁶	
Publikationsjahr	2005		2009	
Fallzahl (n)	**		SI: 282 KI: 527	
Tod (%)	k. A.	k. A.	SI: 13 KI: 29	HR: 0,46 CI: 0,33-0,66
Tod nach 0-1 Monat/en (%)	SI: 1 KI: 14	OR: 3,81 CI: 2,77-5,23	SI: 0 KI: 6	HR: 0,07 CI: 0,01-0,51
Tod nach 1-12 Monat/en (%)	SI: 7 KI: 17	OR: 2,32 CI: 1,74-3,08	k. A.	k. A.
Tod nach 1-5 Jahr/en (%)	k. A.	* OR: 1,77 CI: 1,28-2,45	k. A.	k. A.
Wiederholter Schlaganfall nach 0-1 Woche/n (%)	k. A.	k. A.	SI: 0 KI: 1	HR: 0,31 CI: 0,04-2,53
Wiederholter Schlaganfall nach 0-1 Monat/en (%)	SI: 1 KI: 4	OR: 2,11 CI: 1,20-3,69	k. A.	k. A.
Wiederholter Schlaganfall nach 1-12 Monat/en (%)	SI: 7 KI: 9	OR: 1,24 CI: 0,85-1,83	k. A.	k. A.
Wiederholter Schlaganfall nach 1-5 Jahr/en (%)	k. A.	* OR: 1,61 CI: 0,96-2,70	k. A.	k. A.

Tabelle 7: Vergleich von Studien mit Risikofaktor-unabhängiger Schlaganfall-Klassifikation bezüglich der Häufigkeit von wiederholtem Schlaganfall und Tod zwischen PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); *Diese Daten sind laut Aussage der AutorInnen nicht sehr zuverlässig; **Fallzahl variiert stark je nach Parameter; HR=Hazard Ratio; OR=Odds Ratio; CI=Konfidenzintervall; k. A.=keine Angabe(n)

Ein weiteres Kriterium, durch welches sich die Infarkt-Typen unterscheiden, stellt das Risiko dar, erneut einen Schlaganfall zu erleiden. Ein bereits erwähnter systematischer Review⁷ beschäftigte sich mit eben diesem Thema. Er zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Monats wiederholt einen Schlaganfall zu erleiden in der PatientInnengruppe mit SI etwa zweimal so hoch wie als in der kortikalen Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied galt als signifikant. Wurden jedoch die wiederholten Infarkte nach 1 bis 12 Monaten oder nach 1 bis 5 Jahren berücksichtigt, so gab es keine signifikante Abweichung mehr in der Häufigkeit zwischen den verglichenen Infarkt-Subtypen. Eine andere Studie⁶ berichtet ebenfalls über die Häufigkeit von neuerlichen Schlaganfällen. In dieser waren PatientInnen mit KI innerhalb der ersten Woche tendenziell häufiger davon betroffen, jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz.

Neben der Häufigkeit von wiederholten ischämischen Schlaganfällen gibt es auch Berichte über die Verteilung der Subtypen bezogen auf das Sekundär-Ereignis. Wie bereits erwähnt, geht man davon aus, dass auf den Subtyp *SI* etwa 20% aller erstmaligen Insulte entfallen.²⁹ Berücksichtigt man lediglich jene Schlaganfälle, welchen ein Zweitereignis folgt, so belegen Studien^{6, 7}, dass die Wahrscheinlichkeit, nach einem SI wiederholt einen SI zu bekommen, mit etwa 45% bis 50% deutlich höher ist. Hingegen sinkt die Wahrscheinlichkeit nach einem kortikalen Ereignis einen subkortikalen Infarkt zu erleiden auf etwa 10% bis 15%. Abbildung 3 und Abbildung 4 veranschaulichen die Verteilung von Schlaganfall-Subtypen als Zweitereignis nach SI bzw. KI.



$\chi^2_{5df} = 21.2; p = 0.001$

Abbildung 3: Dieses Balkendiagramm beschreibt auf der Y-Achse den Schlaganfall-Subtyp des Primäreignisses und auf der X-Achse ist die prozentuelle Verteilung des Zweitereignisses dargestellt; ICH=intrakranielle Hämorrhagie; (Abbildung aus der prospektiven Studie von Jackson et al.⁶)

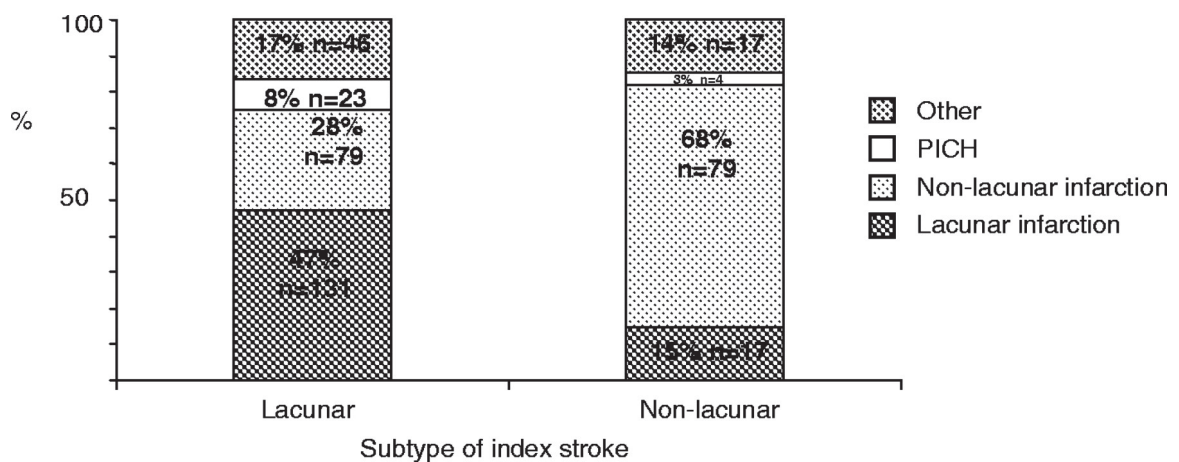


Abbildung 4: Dieses Balkendiagramm beschreibt auf der X-Achse den Schlaganfall-Subtyp des Primäreignisses und auf der Y-Achse ist die prozentuelle Verteilung des Zweitereignisses dargestellt; (Abbildung aus dem Review von Jackson et al.⁷)

All die genannten Unterschiede sind Hinweise für einen eigenständigen subkortikalen Pathomechanismus. Die Tendenz als Sekundär-Infarkt nach SI erneut einen solchen zu bekommen, kann möglicherweise durch die Abwesenheit von Risikofaktoren, welche mit kortikalen Schlaganfällen assoziiert sind, erklärt werden. Ähnliches gilt für die geringere Wahrscheinlichkeit, im ersten Monat nach einem SI einen weiteren Schlaganfall zu erleiden. Dafür verantwortlich könnte eine geringere Häufigkeit von atherothrombembolischen Risikofaktoren unter PatientInnen mit SI sein. Die Meinung, dass kortikale Schlaganfälle schwerwiegender sind und damit mehr Menschen an diesen versterben, ist weit verbreitet. Dass der Unterschied in der Mortalität in der Zeit kurz nach dem Akutereignis am gravierendsten ist, kann ebenfalls an den assoziierten Risikofaktoren liegen. Atherosklerose und Kardioembolien führen sehr oft zu Verschlüssen großer Gefäße und ziehen daher häufiger großen Schaden nach sich. Dies könnte die erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe der kortikalen Infarkte erklären.

Zusammenfassend weisen die beiden Schlaganfall-Gruppen ein differentes Risikofaktorprofil auf und weichen in einigen prognostischen Fragestellungen voneinander ab. Dennoch ist immer noch nicht geklärt, auf welche Art und Weise nun der rezente kleine subkortikale Infarkt entsteht.

Der hypothetische eigenständige Pathomechanismus

Pathophysiologisch handle es sich laut CM Fisher bei kleinen Lakunen um eine „segmental arteriolar disorganisation“, also um eine abschnittsweise Gefäßabnormalität. Er sprach in diesem Zusammenhang von *Lipohyalinose*, die im Akutstadium heute auch als *fibrinoide Nekrose* bezeichnet wird. Diese Pathologie führe zu Gefäßwandveränderungen und konsekutiv zum subkortikalen Infarkt. Da diese Veränderungen in den meisten Fällen im Zusammenhang mit art. Bluthochdruck auftreten würden, verwendete er auch den Begriff *hypertensive zerebrale Vaskulopathie*.^{23, 38}

Als gesichert in der Entstehung des RSSI gilt die abnorme Architektur und / oder Okklusion eines lentikulostriatalen Arterienasts. Diese Schädigung kleinster Gefäße wird als „Small Vessel Disease“ bezeichnet. Diese kann, wie unter Punkt 3.2 bereits erklärt, zum RSSI führen.

Was steckt hinter der „Small Vessel Disease“?

Es handelt sich bei der SVD um Gefäßabnormalitäten, die sich durch den Verlust der normalen Gefäßwandarchitektur, nämlich durch Verdickung der Wand (=Lipohyalinose), durch streckenweise Dilatation und durch das Austreten von Blutkomponenten in und durch die Wand auszeichnen.^{11, 39} Die zugrunde liegende Pathophysiologie dieser *intrinsischen Arteriopathie* ist trotz intensiver Forschung noch ungeklärt. Es gibt diesbezüglich viele Erklärungsmodelle, die den Prozess allesamt nicht restlos aufklären können.

Die Mehrzahl derartiger Modelle basiert auf der Vorstellung, dass es sich dabei um ein ischämisches Geschehen handelt. So wird unter anderem diskutiert, dass die Gefäßwandverdickung selbst zu Ischämie durch Einengung des Gefäßlumens führt. Zur Debatte steht des Weiteren eine reduzierte zerebrovaskuläre Flussgeschwindigkeit, welche ebenso ein Resultat der Wandverdickung und Lumeneinengung sein könnte. Dem entgegen steht jedoch, dass diese Verdickung ein chronologisch eher spätes Ereignis darstellt und daher als primäre Ursache unwahrscheinlich ist.^{11, 39} Ebenso in Verdacht, an der Entstehung der SVD beteiligt zu sein, steht Mikroatherosklerose. Wie bereits beschrieben kommen die pro-atherosklerotischen Risikofaktoren KHK oder Stenose hirnersorgender Arterien signifikant häufiger bei PatientInnen mit KI vor. Es ist nicht gänzlich nachvollziehbar, weshalb lediglich die kleinen Arterien von Gefäßverkalkung betroffen sein sollten und größere Gefäße nicht.⁸

Es wird auch über einen durch schwere art. Hypertension induzierten Vasospasmus einer perforierenden Arterie infolge zerebraler Autoregulation diskutiert. Anhand von Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass dadurch fibrinoide Nekrose und ihr folgend ein RSSI entstehen kann.^{40, 41} Dieser Hypothese stehen die Tatsachen entgegen, dass erstens schwere art. Hypertonie durch die zur Verfügung stehenden Medikamente heutzutage sehr selten geworden ist und zweitens art. Hypertonie nicht signifikant häufiger bei PatientInnen mit RSSI vorkommt, sondern bei allen Formen des ischämischen Insults etwa gleich häufig.^{6, 8-10, 37, 41}

Nicht nur die Folge von Autoregulation, sondern auch eine gestörte Autoregulation selbst könnte der SVD zugrunde liegen. Damit das Gehirn seinen Blutdruck eigens und unabhängig vom systemischen Druck regulieren kann, bedarf es einer intakten Gefäßwand, um die Weite der Arterien optimal einstellen und anpassen zu können. Pathologien der Gefäßwände wie Verkalkungen, Versteifungen oder Permeabilitätsstörungen behindern diese Autoregulation dementsprechend.^{8, 41}

Andere Modelle gehen von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (engl.: Blood Brain Barrier, BBB) aus. Es wird angenommen, dass das Endothel kleiner Gefäße im Laufe der Zeit permeabel wird. Die Permeabilitätssteigerung ist assoziiert mit vaskulär bedingter kognitiver Beeinträchtigung und Demenz, WMHs, fortschreitendem Alter, Entzündung, art. Hypertonie und Diabetes mellitus.^{11, 41, 42} Die beiden zuletzt genannten vaskulären Risikofaktoren führen durch Schädigung des Endothels im gesamten Gefäßsystem zu Mikroangiopathie und sind möglicherweise auch ursächlich für die Störung der Blut-Hirn-Schranke.⁴¹ Dadurch haben verschiedene Substanzen, darunter auch toxische, die Möglichkeit, in die Gefäßwand einzudringen oder durch diese in den extravaskulären Raum auszutreten. Verdickung, Entzündung und Desorganisation der Gefäßwand sind ebenso die Folgen wie Schädigung und Ödembildung des umliegenden Parenchyms.⁴¹ Dieser Prozess führt von akuter fibrinoider Nekrose über chronische Lipohyalinose letzten Endes zum RSSI. Unterstützt wird diese Hypothese von mehreren Tatsachen: Erstens treten fortschreitende neurologische Symptome häufiger bei PatientInnen mit RSSI als bei jenen mit kortikalen Schlaganfällen auf. Grund dafür könnte die anhaltende oder progrediente Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke mit ihren Folgen sein.⁴¹ Zweitens konnte gezeigt werden, dass Hypointensitäten in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen, welche Mikroblutungen repräsentieren, um ein Vielfaches häufiger bei PatientInnen mit SI auftraten als bei einer gesunden Vergleichspopulation.⁴³ Wardlaw et al.¹¹ konnten eine signifikant höhere Kontrastmittelaufnahme (Gadolinium) in der weißen Substanz bei PatientInnen mit SI als bei jenen mit KI feststellen. Diese vermehrte Anreicherung bei PatientInnen mit SI könnte bedeuten, dass deren Blut-Hirn-Schranke permeabler ist als die der Vergleichsgruppe und somit gestört ist. Zusammenfassend wird in der Studie berichtet: „All we can say currently is that increased BBB permeability is present when small-vessel disease first becomes evident clinically“.¹¹

Es gibt noch eine Reihe weiterer hypothetischer Entstehungsmechanismen der SVD, auf welche in dieser Diplomarbeit jedoch nicht näher eingegangen wird. Es sei so viel gesagt, dass zu diesen auch genetische^{44, 45} und inflammatorische^{46, 47} Pathomechanismen zählen.

Spielen atherothrombembolische Ereignisse gar keine Rolle?

Ogleich zahlreiche bereits erwähnte Studienergebnisse dagegen sprechen, dass die Entstehung des RSSI häufig im Zusammenhang mit atherothrombembolischen Ereignissen steht, dürfen diese Pathomechanismen dennoch nicht vernachlässigt und unterschätzt werden. Denn obwohl KI signifikant häufiger mit diesen Risikofaktoren in Verbindung

gebracht werden können, heißt das gleichzeitig nicht, dass PatientInnen mit RSSIs keine ATE-Quellen aufweisen, sondern lediglich, dass diese im Vergleich seltener sind.

Um klären zu können, ob tatsächlich jedem RSSI eine SVD zugrunde liegt, ist es von großem Interesse herauszufinden, mit welcher Häufigkeit ATE-Quellen unter den PatientInnen mit RSSI vorliegen. Die Tatsache, dass sich viele unterschiedliche Definitionen hinter den Bezeichnungen Kardioembolie- oder Atherothrombose-Quelle verbergen, macht es oft schwer, diese Studienergebnisse miteinander zu vergleichen. In dieser Arbeit soll die bereits vorgestellte A-S-C-O-Klassifikation² als Grundlage der Einteilung herangezogen werden. Auf Basis dieser zählen zu den kardioembolischen Risikoquellen folgende Pathologien:

Kardioembolie-Quellen:
Mitralklappenstenose
Mechanische Herzklappe
Myokardinfarkt (MI) vor maximal 4 Wochen
Thrombus im linken Ventrikel oder Atrium
Aneurysma des linkes Atriums
Vorhofflimmern (VHF), Vorhofflattern
Sick-Sinus-Syndrom
Dilatative Kardiomyopathie (CMP)
Ejektionsfraktion (EF) <35%
Endokarditis
Persistierendes Foramen ovale (PFO) und Thrombus in situ
PFO und Pulmonalarterienembolie oder proximale tiefe Venenthrombose

Tabelle 8: Kardioembolische Risikofaktoren laut A-S-C-O-Klassifikation²

Die Definition der Atherothrombose-Quellen basiert ebenfalls auf derselben Klassifikation und umfasst folgende Erkrankungen:

Atherothrombose-Quellen:
Ipsilaterale, atherosklerotische Stenosen >70% in einer intra- oder extrakraniellen Arterie, deren Lokalisation und Verlauf zum ischämischen Versorgungsgebiet derselben passt
Ipsilaterale, atherosklerotische Stenosen >70% einer intra- oder extrakraniellen Arterie mit endoluminalem Thrombus in situ
Mobile Thromben im Aortenbogen
Verschlüsse in Zusammenhang mit Atherosklerose einer intra- oder extrakraniellen Arterie, welche das ischämische Gebiet versorgt

Tabelle 9: Atherothrombotische Risikofaktoren laut A-S-C-O-Klassifikation²

Und zuletzt werden in dieser Klassifikation unter „other causes“ diese Pathologien zusammengefasst:

Andere Schlaganfall-Quellen:
Arterien-Dissektion
Dolichoectasia mit kompliziertem Aneurysma
Polycythaemia vera, Thrombozythämie >800000/mm ³
Lupus erythematodes
Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
Mb. Fabry
Begleitende Meningitis
Sichelzellanämie
Rupturiertes zerebrales Aneurysma
Homozygote Homozystinurie

Tabelle 10: Andere Schlaganfall-Risikofaktoren laut A-S-C-O-Klassifikation²

In Tabelle 11 sind einige Studien aufgelistet, welche Aussagen über die Häufigkeit von Atherothrombembolie-Quellen treffen.

Studienergebnisse zu ATE-Quellen					
Studie	Fallzahl (n)	ATE-Quelle (%)	Kardioembolie-Quelle (%)	Atherothrombose-Quelle (%)	Ipsilaterale Stenose (%)
Del Bene et al. ⁴⁸	SI: 195	SI: 9 °	k. A.	k. A.	SI: 4 (>50%)
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 67 KI: 67	k. A.	k. A.	k. A.	SI: 10 KI: 19 (>50%)
Jackson et al. ⁹	SI: 1062 KI: 1813	k. A.	* SI: 8 KI: 22	k. A.	SI: 6 KI: 22 (>70%)
Jackson et al. ⁹ erweiterte Metaanalyse	k. A.	k. A.	* SI: 12 KI: 26	k. A.	SI: 9 KI: 26 (>70%)
Jackson et al. ⁶	SI: 282 KI: 527	k. A.	k. A.	k. A.	SI: 5 KI: 18 (>70%)
Baumgartner et al. ⁴⁹ ****	SI: 244	SI: 32	* SI: 11	SI: 23	k. A.
Mead et al. ⁵⁰	SI: 259	k. A.	k. A.	k. A.	SI: 11 (>60%)
Kazui et al. ⁵¹	SI: 60	k. A.	SI: 27 ***	k. A.	SI: 4 (>60%)
Gan et al. ⁵²	SI: 195	SI: 25 **	SI: 5 °°°	SI: 9 °°	k. A.

Tabelle 11: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von ipsilateralen Stenosen, Atherothrombose-, Kardioembolie- und ATE-Quellen bei PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); *Keine Angabe zur Definition der Kardioembolie-Quelle; **Darunter zusammengefasst sind alle anderen Ursachen für SI außer „Small Vessel Disease“; *Definition der Kardioembolie-Quelle inkludiert das alleinige Vorkommen eines persistierenden Foramen ovale; ****Studie verwendet TOAST-Klassifikation; °Darunter sind Vorhofflimmern und ipsilaterale, hirnversorgende Stenose zusammengefasst; °°Beschreibt ausschließlich PatientInnen mit intra- oder extrakranieller Stenose >60%; °°°Inkludiert: Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen, intrakardiale Thromben, Kardiomyopathie, Myokardinfarkt (<6 Monate), Endokarditis, atriales Myxom und pulmonale Venenthrombosen; ATE=Atherothrombembolie; k. A.=keine Angabe(n)**

In einer Studie aus dem Jahr 2013⁴⁸ traten ipsilaterale Carotisstenosen (>50%) bei 4% und VHF bei 6% aller PatientInnen mit SI auf. Unter der Bezeichnung „any embolic source“ wurden VHF und Carotisstenosen zusammengefasst, die Häufigkeit betrug 9%. Des Weiteren wurde der Begriff „any large vessel disease“ verwendet. Dieser beinhaltet Carotisstenosen, periphere Gefäßerkrankungen und KHK. 20% aller PatientInnen mit SI waren davon betroffen.

In den seltensten Fällen wurden in den Publikationen Angaben über die Häufigkeit von Atherothrombose-Quellen gemacht. Viel häufiger wurden ipsilaterale Stenosen

hirnversorgender Arterien, welche einen Großteil davon ausmachen, verzeichnet. 4% bis 11% der PatientInnen mit SI wiesen eine solche Pathologie auf, im Vergleich zu 19% bis 26% der PatientInnen mit kortikalem Infarkt.^{6, 9, 37, 50, 51}

Im Jahre 2003 erschien eine Studie⁴⁹, in welcher SI-PatientInnen mit und ohne SVD untersucht und miteinander verglichen wurden. Die Definition von SVD basiert auf der TOAST-Klassifikation und umfasst die folgenden drei Kriterien: Erstens musste eine typisch *lakunäre* Klinik (rein motorische, sensorische oder sensomotorische Ausfälle, ataktische Hemiparese oder „Dysarthria-clumsy-hand“-Syndrom) vorliegen und zweitens entweder ein unauffälliges CT / MRT oder eine im Durchmesser <1,5 cm große subkortikale bzw. Hirnstamm-Läsion. Und das dritte Kriterium besagt, dass das Vorhandensein einer Kardioembolie-Quelle oder einer >50%igen Stenose einer hirnversorgenden Arterie das Vorliegen einer SVD ausschließt. Von allen PatientInnen mit SI wiesen 36% eine andere Ursache als SVD auf. 11% der Schlaganfälle konnten auf eine Kardioembolie zurückgeführt werden und 23% auf eine atherothrombotische Ursache. Bei 32% lag mindestens eine dieser beiden untersuchten Pathologien vor. In dieser Studie unter Atherothrombose-Quellen zusammengefasst wurden intra- und extrakranielle Stenosen (>50%) und Verschlüsse von hirnversorgenden Arterien, Plaques (≥4 mm) und mobile Thromben in der Aorta. Dem gegenüber wurde der Begriff Kardioembolie-Quelle nicht weiter erläutert.

In einer weiteren Studie⁵¹, in der lediglich 60 Menschen untersucht wurden, wird von Kardioembolie-Quellen in 27% der Fälle berichtet. Diese umfassen VHF, kalzifizierte Mitralklappen, Mitralklappenvorfälle, Vorhofseptumdefekte, PFO und intraatriale Septumaneurysmen.

Zu diesem Thema soll noch auf eine letzte Studie⁵² hingewiesen werden, die 1997 publiziert wurde. Von 195 untersuchten PatientInnen mit SI konnte bei 9% eine Atherothrombose- und bei 5% eine Kardioembolie-Quelle gefunden werden.

Anhand der angeführten Datenlage kann festgestellt werden, dass Kardioembolie-Quellen als möglicherweise ursächlicher Mechanismus für den SI in nicht mehr als 15% der Fälle in Frage kommen. Das häufige Auftreten dieses Parameters in einer der erwähnten Studien⁵¹ lässt sich vermutlich durch die besonders lockeren Einschlusskriterien erklären und daher kann das Ergebnis nicht zum direkten Vergleich herangezogen werden. Bezogen auf die Häufigkeit von Atherothrombose-Quellen bzw. ipsilateralen Stenosen hirnversorgender Arterien unter PatientInnen mit SI kann auf Grund der publizierten

Studienergebnisse angenommen werden, dass ebenso maximal 15% aller SI dadurch verursacht werden.

Dieser Einblick in einige Studienergebnisse zu ATE-Quellen zeigt, wie schwer es ist, diese untereinander zu vergleichen. Zum einen wird oftmals keine klare Definition der Pathologien angeführt und zum anderen werden unterschiedliche Klassifikationen zur Definition derselben herangezogen.

Unter dem Titel „What causes lacunar stroke?“ schrieb Johanna M. Wardlaw schrieb 2005: „(...) common causes of large artery (cortical) infarction, such as emboli from the large arteries or heart, or intracranial large artery atheromatous stenosis, appear unlikely to cause more than 10-15% of lacunar strokes.“⁸

3.4.4 Gibt es Unterschiede in der Therapie und Prävention?

Die Akuttherapie und Prävention von ischämischen Schlaganfällen beinhaltet vor allem die intravenöse (i.v.) Thrombolyse, Antikoagulanzen, Thrombozytenfunktionshemmer (TFH), die entsprechende medikamentöse und nicht-medikamentöse (Lebensstilmaßnahmen) Behandlung vaskulärer Risikofaktoren und chirurgische Interventionen wie die Carotis-Endarterektomie (CEA).⁵³ Die i.v. Thrombolyse mit rekombinantem, gewebsspezifischem Plasminogenaktivator (engl.: recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA), auch Alteplase genannt, wird allgemein in der Akutphase ischämischer Schlaganfälle empfohlen, solange die Zeit vom Symptombeginn bis zur Therapie viereinhalb Stunden nicht überschreitet. Über die Ein- und Ausschlusskriterien soll an dieser Stelle nicht ausführlich berichtet werden, nur soviel, dass in den Guidelines 2013⁵³ der Schlaganfall-Subtyp keine Rolle in der Entscheidung über die i.v. Thrombolyse spielt. Sollte aus nachvollziehbaren Gründen keine i.v. Thrombolyse erfolgen, wird die Gabe von Aspirin mit Beginn in den ersten 24 bis 48 Stunden nach dem Ereignis empfohlen.^{53, 54} In der langfristigen Therapie und Prävention bei PatientInnen mit Vorhofflimmern wird die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder eines neuen oralen Antikoagulans (direkte Faktor II- oder Xa-Inhibitoren) befürwortet.^{54, 55} Bei PatientInnen, welche keine kardioembolischen Risikofaktoren aufweisen, ist die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel oder die Kombination von Acetylsalicylsäure mit Dipyridamol indiziert.⁵⁵ Da die Ätiologie des RSSI bis dato nicht hinlänglich bekannt ist bzw. ein

primär non-atherothrombembolisches Geschehen des RSSI angenommen wird, ist unsicher, ob Thrombozytenfunktionshemmer in dieser Schlaganfall-Entität wirksam sind. Eine 2012 publizierte prospektive und multizentrische Studie⁵⁶ untersuchte, ob PatientInnen mit SI von einer dualen Plättchenhemmung aus Aspirin plus Clopidogrel profitieren. Die Ergebnisse zeigten, dass mit der Kombinationstherapie weder die Mortalität noch das Risiko, einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, signifikant gesenkt werden konnte. Im Gegenteil, unter den PatientInnen mit Zweifachtherapie war erstens die Gesamtmortalität erhöht und zweitens gab es etwa doppelt so viele Blutungskomplikationen. Ob der Einsatz von TFH überhaupt empfohlen werden soll, wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht.

Die CEA gilt als Goldstandard in der Therapie von PatientInnen mit symptomatischer, ipsilateraler Carotisstenose >70% im Durchmesser.⁵⁷⁻⁶⁰ PatientInnen mit asymptomatischer, hochgradiger Carotisstenose werden medikamentös therapiert, da in diesem Fall der Benefit einer chirurgischen Intervention im Vergleich zur Komplikationsrate gering ist.^{61, 62} Die Referenzen zur Endarterektomie der ACI bei PatientInnen mit SI sind uneinheitlich.^{53, 54} Im vorhergehenden Kapitel wurde über die Häufigkeit von ipsilateralen Stenosen unter PatientInnen mit SI berichtet. Eine Studie von Mead et al.⁵⁰ ging der Frage nach, ob ipsilaterale Stenosen lediglich ergänzende Zufallsbefunde bei PatientInnen mit SI darstellen. Dazu wurde bei PatientInnen mit SI die Häufigkeit von Stenosen der ACI und ACM einschließlich ihres ipsi- oder kontralateralen Ausprägungsgrades ausgewertet. Es resultierte eine beinahe idente Prävalenz für schwere ipsi- und schwere kontralaterale Stenosen. Für Stenosen >70% lag diese ipsilateral bei 7% und kontralateral bei 5%. Dieses Ergebnis spricht eher für eine koinzidentelle Pathologie der gleichseitigen Gefäßstenose als für eine ursächliche. Denn wäre diese von ursächlichem Charakter, so würde man eine signifikant höhere Prävalenz der ipsilateralen Stenosen erwarten. Bei der Auswertung aller über 60%igen Stenosen konnte allerdings ein deutlicher Unterschied festgestellt werden. PatientInnen mit SI wiesen in 11% eine ipsilaterale und lediglich in 6% eine kontralaterale Stenose auf.

Diese Untersuchungen sind nicht nur von akademischem, sondern auch von klinisch-therapeutischem Interesse. Wenn ipsilaterale Carotisstenosen bei PatientInnen mit RSSI lediglich koinzidentelle Befunde von nicht ursächlichem Charakter darstellen würden, dann hätte eine CEA bei RSSI-PatientInnen mit symptomatischen, ipsilateralen Carotisstenosen denselben Benefit wie bei PatientInnen mit asymptomatischen Gefäßeinengungen.

Bei einer primär non-atherothrombembolischen Ätiologie kommen noch weitere medikamentöse Therapieoptionen in Frage, z.B. Antihypertensiva wie Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer. Für PatientInnen mit RSSI wird vermutet, dass eine Senkung des systolischen Blutdrucks auf <130 mmHg von präventivem Nutzen sein könnte.⁵⁵ Nach einem ischämischen Schlaganfall wird bei Vorliegen atherosklerotischer Risikofaktoren oder erhöhter Low Density Lipoprotein- (LDL-) Cholesterin-Werte eine Therapie mit Statinen, also Lipidsenkern, empfohlen.⁵⁵ Genauer definierte Grenzwerte gibt es diesbezüglich jedoch nicht.

Dieses Kapitel abschließend kann zusammengefasst werden, dass viele Studienergebnisse für eine intrinsische Pathogenese des RSSI sprechen. Über den Entstehungsmechanismus, der hinter der Kleingefäßerkrankung steckt, gibt es viele begründete Vermutungen, jedoch noch keine Gewissheit. Die Bedeutung der Erforschung des RSSI und dessen Unterscheidung von anderen ischämischen Schlaganfall-Subtypen zeigt sich im klinischen Alltag, da sich möglicherweise eine differenziertere Therapie und Prävention vorteilhaft auf die Prognose von PatientInnen mit RSSI auswirken könnte.

4 Zielsetzung und Hypothese

Zahlreiche ätiologische und pathophysiologische Aspekte des RSSI sind bis heute nicht geklärt. Man geht davon aus, dass ein Großteil dieses Schlaganfalltyps auf eine SVD zurückzuführen ist. An der Entstehung dieser Kleingefäßerkrankung seien vor allem vaskuläre Risikofaktoren beteiligt. Immer wieder werden jedoch in der klinischen Routine PatientInnen mit RSSI identifiziert, welche keine Gefäßrisikofaktoren oder Gefäßerkrankungen aufweisen. Diese Beobachtung führt zu der Hypothese, dass möglicherweise nicht nur atherosklerotische oder steno-okklusive Prozesse kleinster Hirnarterien, sondern auch andere Mechanismen wie Störung der Blut-Hirn-Schranke, Entzündung, Blutflussveränderungen, endotheliale Dysfunktion oder Vasospasmen an der Entstehung dieser Infarkte beteiligt sein könnten.

Des Weiteren kommt es auch immer wieder vor, dass PatientInnen mit kardialen Embolie-Quellen, Verschlüssen oder höhergradigen Stenosen großer hirnversorgender extra- oder intrakranieller Gefäße und dem Muster eines RSSI in der Bildgebung des Gehirns auffällig werden. Es wurde bis dato angenommen, dass nicht mehr als 15% aller RSSIs auf Grund von kardialen Embolien oder einer Atherothrombose großer hirnversorgender Arterien entstehen.⁸ Die dazu publizierten Studienergebnisse wurden bereits diskutiert.

Daher lautete das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit, zu überprüfen, ob tatsächlich zum einen bei den meisten PatientInnen mit RSSI vaskuläre Risikofaktoren vorliegen und zum anderen, ob bei bis zu 15% aller PatientInnen mit RSSI mögliche atherothrombembolische Ursachen für den Schlaganfall nachgewiesen werden können.

Dazu wurden PatientInnen mit RSSI retrospektiv möglichst genau charakterisiert. Vorab mittels MRT identifizierte PatientInnen wurden allen voran hinsichtlich begleitender vaskulärer Risikofaktoren sowie kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen analysiert. Dabei galt es herauszufinden, ob neben der zu erwartenden SVD auch noch andere Mechanismen in der Entstehung des RSSI in diesem PatientInnengut eine Rolle spielen könnten. Derartige Erkenntnisse könnten dazu beitragen, Einblicke in neue pathophysiologisch und therapeutisch relevante Aspekte dieser Schlaganfallentität zu gewinnen.

5 Methodik

5.1 PatientInnen-Selektion

Nach Einlangen des positiven Votums durch die Ethikkommission konnte im Sommer 2013 mit der Charakterisierung eines PatientInnenkollektivs mit RSSI begonnen werden, das vorab im Rahmen einer anderen Diplomarbeit⁶³ identifiziert worden war. In einem ersten Schritt wurden all jene PatientInnen herausgefiltert, die im Zeitraum zwischen 01.01.2008 und 05.02.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz unter den ICD-10 Hauptdiagnosen *I63 (Hirnfarkt)* und *I64 (Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet)* stationär behandelt worden waren. Voraussetzung für die Selektion war zudem das Vorhandensein einer MRT-Untersuchung des Gehirns, da anhand dieser die Diagnose *RSSI* gestellt werden sollte. Diesen Kriterien entsprachen 3363 Einträge im Krankenhausinformationssystem „Medical and nursing Documentation and Communication network of Styria“ (MEDOCS). Aus den 3363 Fällen galt es nun auf Basis nachfolgend beschriebener Ein- und Ausschlusskriterien, alle PatientInnen mit RSSI zu identifizieren. Bezüglich des detaillierten Selektionsprozesses sei auf die erwähnte Diplomarbeit⁶³ verwiesen.

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, die eine diffusionspositive MRT-Läsion ≤ 20 mm im Durchmesser in axialer Ebene aufwiesen. Zusätzlich musste die Läsion entweder im Pons, Nucleus lentiformis, in der Capsula interna, im Thalamus oder in der subkortikalen weißen Substanz lokalisiert sein. Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit einer Läsion >20 mm und / oder einer Läsion im Cerebellum, in der Medulla oblongata oder im Kortex.⁶³

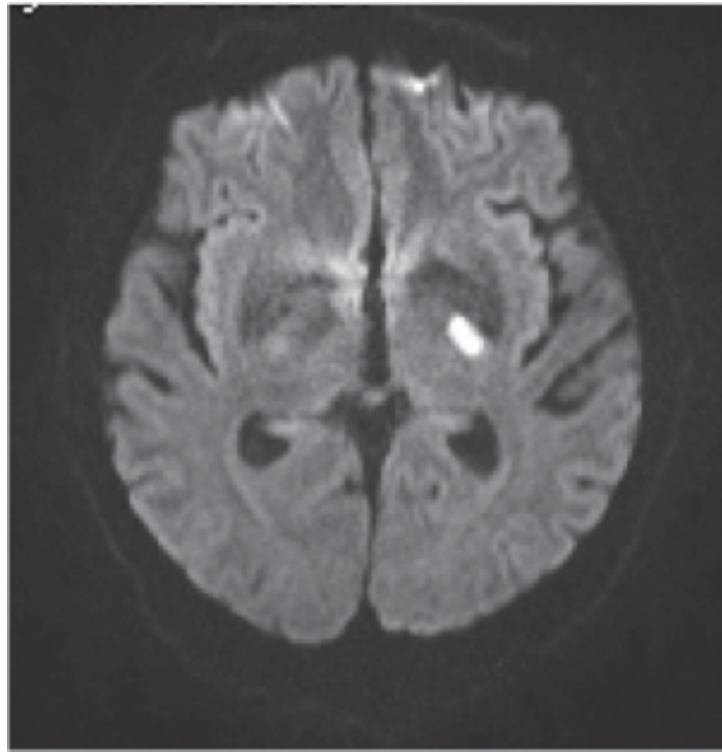


Abbildung 5: Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz eines 64-jährigen Patienten zeigt einen rezenten kleinen subkortikalen Infarkt in der Capsula interna links, der Durchmesser in maximaler Ausdehnung beträgt 11mm; Mit freundlicher Genehmigung der Universitätskliniken für Neurologie und Radiologie Graz

Nach mehrmaliger Revision der Kohorte konnten 342 PatientInnen erfasst werden, welche einen den radiologischen Kriterien entsprechenden RSSI aufwiesen. Zwei weitere PatientInnen mussten aufgrund einer mit dem RSSI nicht zu vereinbarenden Akutsymptomatik rückwirkend ausgeschlossen werden. Demzufolge umfasst die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte schließlich 340 PatientInnen.

5.3 Untersuchte Parameter

Mit Unterstützung von Assoz. Prof. Dr. med. univ. Christian Enzinger und Dr. med. univ. Thomas Gattringer wurde ein Excel-Datenblatt mit relevanten Variablen, welche nachfolgend beschrieben werden, erstellt.

Liste aller erfassten Variablen	
Demographie	Alter
	Geschlecht
Medikamente	Thrombozytenfunktionshemmer (TFH)
	Orale Antikoagulanzen (OAK)
	Antihypertensiva
	Statine
Zeitraum vom Beginn der Symptome bis zur Vorstellung an der Universitätsklinik	
Neurologische Akutsymptomatik	Parese
	Sensibilitätsstörung
	Gangstörung
	Sprechstörung
	Augenbewegungsstörung
	Ataktische Hemiparese
Schweregrad	„National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS)
	„Modified Rankin Scale“ (mRS)
Intravenöse Thrombolyse	
Vaskuläre Risikofaktoren	Art. Hypertonie
	Hyperlipidämie
	Diabetes mellitus (DM)
	Nikotinabusus
	St. p. Nikotinabusus
	Vorhofflimmern (VHF)
	Koronare Herzerkrankung (KHK)
	Adipositas
Schlaganfall-relevante Begleiterkrankungen / Konditionen	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
	Thrombozytose
	Mb. Fabry
	Faktor-V-Leiden-Mutation
	MTHFR-Mutation
	Aktiviertes Protein C- (APC-) Resistenz
	Vaskulitis
Andere häufige Begleit- und Vorerkrankungen	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
	Niereninsuffizienz (NINS)
	Früherer Schlaganfall
	Andere
Myokardinfarkt (MI)	
Laborwerte	Langzeitzucker (HbA1c)
	Nierenfunktionsparameter
	Blutfettwerte
	Entzündungswert
Echokardiographie-Befunde	
Neurosonographie, MR- / CT-Angiographie	Stenosen hirnversorgender Arterien <50%

Tabelle 12: Übersicht der in dieser Arbeit erhobenen Parameter

Alter, Geschlecht, Medikation

Dokumentiert wurden das Alter und das Geschlecht der PatientInnen, ebenso wie eine Auswahl an Medikamenten. Letztere wurden sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung erfasst. Erhoben wurde die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern (TFH), oralen Antikoagulanzen (OAK), Antihypertensiva und Statinen.

Beginn der Symptome und neurologische Ausfallssymptomatik

Zum einen wurde der Zeitraum vom Beginn der Symptome bis zur Vorstellung an der Universitätsklinik für Neurologie Graz festgehalten und zum anderen die neurologische Akutsymptomatik. Folgende Beschwerdebilder wurden verzeichnet: Paresen, Sensibilitätsstörungen, ataktische Hemiparese, Gang-, Sprech- und Augenbewegungsstörungen wie z.B. eine Internukleäre Ophthalmoplegie (INO). Eine ataktische Hemiparese wurde gewertet, wenn Zeichen der Ataxie, jedoch gleichzeitig keine motorischen Ausfälle einer Extremität vorlagen.

„National Institutes of Health Stroke Scale“ und „modified Rankin Scale“

Um die Schwere der neurologischen Ausfallssymptomatik standardisiert auswerten zu können, wurden zwei voneinander unabhängige, etablierte Schlaganfallskalen angewandt. Dabei handelt es sich erstens um die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS), die bei Aufnahme und Entlassung errechnet wurde und zweitens um die „modified Rankin Scale“ (mRS). Letztere wurde lediglich bei Entlassung erhoben und gilt als etabliertes Maß zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung durch einen Schlaganfall. Schwere Beeinträchtigungen sind in dieser Arbeit definiert durch eine mRS zwischen 3 und 5 Punkten. Eine wichtige Grenzmarke stellen 4 Punkte auf der mRS dar, denn ab diesem Wert ist ein Patient / eine Patientin nicht mehr in der Lage selbstständig, ohne Hilfe zu gehen. In Tabelle 13 wird das Beurteilungsschema der mRS in der Übersicht dargestellt:

mRS	
0	Keine Einschränkung
1	Trotz vorhandener Symptome keine nennenswerte Beeinträchtigung bei der Durchführung täglicher Verrichtungen
2	Leichte Beeinträchtigung: nicht mehr möglich, alle Aktivitäten wie vorher durchzuführen, kann sich jedoch ohne fremde Hilfe um die eigenen Angelegenheiten kümmern
3	Geringe Beeinträchtigung: angewiesen auf etwas Hilfe, kann ohne Unterstützung gehen
4	Deutliche Beeinträchtigung: kann nicht ohne Hilfe gehen und ist auf Hilfe anderer Personen bei Körperpflege angewiesen
5	Schwere Beeinträchtigung: bettlägerig, inkontinent, auf permanente Pflege angewiesen
6	Tod

Tabelle 13: Punkteschema der „modified Rankin Scale“ in der Übersicht^{3, 4}; Der Wert kann zwischen minimal 0 und maximal 6 Punkten liegen

Die NIHSS wird standardmäßig im Rahmen der neurologischen Statuserhebung beim akuten Schlaganfall an der Klinik errechnet. Sie beurteilt das fokale neurologische Defizit eines akuten Schlaganfalls in aufsteigendem Schweregrad. Der errechnete Wert liegt zwischen minimal 0 und maximal 42 Punkten. Sie kann auch zur Verlaufsbeobachtung und als Entscheidungshilfe für die Indikationsstellung medikamentöser Therapieoptionen (i.v. Thrombolyse) herangezogen werden. Schon zuvor bestehende Beeinträchtigungen werden bei dieser Skala in die Beurteilung miteingerechnet. Idealerweise sollte der Wert vor Ort von einem Arzt / einer Ärztin in der Akutsituation wie auch in Folgeuntersuchungen erhoben werden. Sollte der Wert elektronisch nicht festgehalten worden sein, wurde er anhand des im Krankenhausinformationssystem dokumentierten neurologischen Status rekonstruiert. In der anschließenden Tabelle sind die zu beurteilenden Kriterien der NIHSS angeführt:

NIHSS	
Bewusstseinslage	0 =wach. 1 =benommen, aber durch schwache Reize erweckbar. 2 =stuporös, lethargisch oder obtundiert. 3 =Koma.
Fragen	0 =zwei korrekte Antworten. 1 =eine korrekte Antwort. 2 =keine korrekte Antwort
Aufforderungen	0 =befolgt beide Aufforderungen. 1 =befolgt eine Aufforderung. 2 =befolgt keine Aufforderung.
Beste Blickrichtung	0 =normal. 1 =teilweise Blicklähmung. 2 =forcierte (komplette) Blicklähmung.
Bestes Sehen	0 =kein Sehverlust. 1 =partielle Hemianopsie. 2 =komplette Hemianopsie. 3 =blind.
Facialisparese	0 =keine. 1 =gering; Asymmetrie beim Lachen, nasolabiale Falte. 2 =partiell (Lähmung der unteren Gesichtshälfte). 3 =komplett.
Motorik re. Arm	0 =kein Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 1 =Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 2 =fällt herab aufs Bett, aber Anstrengung erkennbar. 3 =keine Anstrengung gegen Schwerkraft. 4 =keine Bewegung.
Motorik li. Arm	0 =kein Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 1 =Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 2 =fällt herab aufs Bett, aber Anstrengung erkennbar. 3 =keine Anstrengung gegen Schwerkraft. 4 =keine Bewegung.
Motorik re. Bein	0 =kein Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 1 =Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 2 =fällt herab aufs Bett, aber Anstrengung erkennbar. 3 =keine Anstrengung gegen Schwerkraft. 4 =keine Bewegung.
Motorik li. Bein	0 =kein Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 1 =Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 2 =fällt herab aufs Bett, aber Anstrengung erkennbar. 3 =keine Anstrengung gegen Schwerkraft. 4 =keine Bewegung.
Ataxie	0 =keine. 1 =einer Extremität. 2 =an beiden Extremitäten.
Sensibilität	0 =normal. 1 =partieller Ausfall; subjektiver Unterschied, aber Berührung noch wahrgenommen. 2 =dichter Ausfall; Berührung nicht wahrgenommen.
Aphasie	0 =keine. 1 =geringe bis mäßige (Benennstörung, Paraphasien etc.). 2 =schwere (fragmentarischer Ausdruck). 3 =globale Aphasie; stumm.
Dysarthrie	0 =normale Artikulation; physische Barriere; intubiert. 1 =einige Wörter undeutlich. 2 =fast unverständlich.
Extinktion (Neglect)	0 =kein Neglect. 1 =eine Modalität (visuell, taktil, auditorisch, räumlich oder körperbezogen). 2 =mehr als eine Modalität (kompletter Neglect).

Tabelle 14: Punkteschema der „National Institutes of Health Stroke Scale“ in der Übersicht⁵; li.=links; re.=rechts

Intravenöse Thrombolyse

Als weitere Variable wurde eine stattgehabte i.v. Thrombolysetherapie dokumentiert. Leitlinien empfehlen⁵³, diese bei akutem ischämischem Schlaganfall, dessen Symptomatik vor maximal viereinhalb Stunden eingesetzt hat, nach Ausschluss von Kontraindikationen durchzuführen.

Vaskuläre Risikofaktoren

Ein wesentlicher Bestandteil der Datenaufarbeitung war die Erfassung vaskulärer Risikofaktoren. Dazu zählten allen voran art. Hypertonie, Hyperlipidämie, DM und Nikotinabusus. Es kann retrospektiv keine einheitliche Aussage darüber getroffen werden, welche Grenzwerte der Zuordnung dieser Diagnosen zu Grunde gelegt worden waren. Als Kardioembolie-Risikofaktor wurde ein VHF dokumentiert. Die Beurteilung dieses Parameters basierte in den meisten Fällen auf (24-Stunden-)Elektrokardiogramm- (EKG-) Befunden und der Anamnese. Die Erhebung von KHK und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) diente der Erfassung des Schweregrads einer Atherosklerose. Als weitere Variable wurde eine bestehende Adipositas festgehalten. Als adipös eingestuft wurden PatientInnen ab einem Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 30 (entspricht einer Adipositas I°) und auch solche, in deren Diagnoseliste ein expliziter diesbezüglicher Vermerk vorgefunden wurde.

Andere Begleiterkrankungen

Neben den oben genannten, standardmäßig erhobenen Risikofaktoren wurden auch noch weitere Diagnosen festgehalten. Dies waren zum einen solche, die sehr häufig auftraten und zum anderen solche, welche möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit dem Schlaganfall standen. Einige davon finden sich entsprechend unter „other causes“ in der A-S-C-O-Klassifikation wieder. Dazu zählen das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, eine Thrombozytose und Mb. Fabry. Weitere erhobene Parameter, welche ein erhöhtes Thromboserisiko bedingen können, sind: Faktor-V-Leiden-Mutation, MTHFR-Mutation, APC-Resistenz und Vaskulitiden. Zu den häufigen Begleit- und Vorerkrankungen gehören eine Niereninsuffizienz, ein stattgehabter Schlaganfall, Hypothyreose, Mb. Parkinson und kardiale Erkrankungen wie eine Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen und Kardiomyopathien.

Myokardinfarkt

Sofern in den letzten 4 Wochen vor dem Schlaganfall bzw. kurz nach dem Ereignis ein MI stattgefunden hatte, wurde dies vermerkt.

Laborwerte

Um das vaskuläre Risikofaktorprofil nicht nur anamnestisch bzw. auf Grund der Diagnoselisten in MEDOCS zu erheben, sondern Abweichungen quantitativer Parameter von der Norm exakter festzuhalten, wurden ausgewählte Laborwerte in die Analyse miteinbezogen. So konnte die anamnestisch erfasste Diagnose des Diabetes mellitus um die laborchemische Bestimmung des Langzeitblutzuckers ergänzt werden. Der im Labor des Landeskrankenhauses (LKH) Graz gemessene HbA1c gilt als pathologisch ab einem Wert von >6% bzw. ab einem IFCC-Wert (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) von >42 mmol/mol. Für die Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion dienen die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und das Kreatinin. Der Normbereich für die GFR liegt zwischen 80 und 140 ml/min/1,7m². Der physiologische Kreatinin-Wert beträgt bei Frauen <1,00 mg/dl und bei Männern <1,21 mg/dl. Um eine Erhöhung der Blutfettwerte in der Akutsituation zu erfassen, wurden die Laborwerte Gesamtcholesterin (Norm: <200 mg/dl), Low Density Lipoprotein- (LDL-) Cholesterin (Ausführungen zu „Normwert“ siehe unten), High Density Lipoprotein- (HDL-) Cholesterin (Norm: >40 mg/dl) und Quotienten aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin erhoben. Da das LDL-Cholesterin assoziiert wird mit der Entstehung von Atherosklerose, ist sein Referenzwert abhängig vom individuellen kardiovaskulären Risiko des Patienten / der Patientin. Bei hoher Risikoeinschätzung wie etwa bei akutem Koronarsyndrom oder KHK sollten Werte <100 mg/dl angestrebt werden. Als unspezifischer Parameter für einen systemisch entzündlichen Prozess wurde das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) (Norm: <5,0 mg/l) dokumentiert.

Erfasste Laborparameter				
Überbegriff	Laborwert		Referenzwert	Einheit
Langzeitzucker	HbA1c		≤6	%
Nierenwerte	Glomeruläre Filtrationswerte		80-140	ml/min/1,7m ²
	Kreatinin	Männer	<1,21	mg/dl
		Frauen	<1,00	mg/dl
Blutfette	Gesamtcholesterin		<200	mg/dl
	LDL-Cholesterin		*	mg/dl
	HDL-Cholesterin		>40	mg/dl
	Q(Ges.Chol./HDL-Chol.)		k. A.	-
Entzündungsparameter	C-reaktives Protein		<5,0	mg/l

Tabelle 15: Laborparameter zur Erfassung des Langzeitzuckers, der Blutfette sowie der Nierenfunktion und Entzündungssituation; *Grenzwert abhängig vom individuellen kardiovaskulären Risiko; LDL=Low Density Lipoprotein; HDL=High Density Lipoprotein; Q=Quotient; Ges.Chol.=Gesamtcholesterin

Echokardiographie

Daten der Transösophagealen- (TEE-) oder Transthorakalen- (TTE-) Echokardiographie wurden zur Beurteilung der kardialen Funktion und der Struktur des Herzens herangezogen. Mit Hilfe dieser Untersuchungen können sowohl die systolische Pumpleistung und die diastolische Relaxation als auch die Morphologie, atheromatöse Veränderungen und eventuell vorliegende mobile Thromben beurteilt werden. Im Speziellen umfasste die Dokumentation folgende mittel- und hochgradige Veränderungen:

Echokardiographie-Befunde
Linksventrikelhypertrophie
Diastolische Ventrikelfunktionsstörung
Vorhofdilatation
Atheromatöse Aorta
Herzklappenerkrankung
Herzklappenprothese
Herzthrombus
Persistierendes Foramen ovale

Tabelle 16: Dokumentierte Befunde der transösophagealen und transthorakalen Echokardiographie

Herzklappenerkrankungen wurden in Stenosen und Insuffizienzen unterteilt. Unabhängig vom Ausprägungsgrad wurden Herzthromben und PFO vermerkt und unabhängig vom Material Herzklappenprothesen.

Neurosonographie, MR- / CT-Angiographie

Daten aus der Neurosonographie und der MR-Angiographie gaben Aufschluss über etwaige Stenosen oder Verschlüsse hirnversorgender Arterien. Als relevant vermerkt wurde eine Stenose, wenn diese als ipsilateral gelegen und mindestens mittelgradig (>50% des Gefäßdurchmessers) beschrieben wurde. Dadurch weicht die in der vorliegenden Arbeit angewandte Definition von *relevanten Stenosen* bezüglich des Schweregrades von der A-S-C-O-Klassifikation ab, in welcher erst Lumeneinengungen >70% als relevant gewertet werden. Als zusätzliche Voraussetzung galt, dass die Einengung oder der Verschluss in vermeintlichem Zusammenhang mit dem Schlaganfall stand, das heißt, dass ein Infarkt im nachgeschalteten Gefäßterritorium in der MRT zu erkennen sein musste.

5.4 Statistische Auswertung

Die Datengenerierung erfolgte mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems MEDOCS. Dieses Kommunikationsnetzwerk steht allen steirischen Landeskrankenhäusern zur Verfügung und dient dem ärztlichen, pflegerischen und therapeutischen Personal zur elektronischen Dokumentation von klinischen und bildgebenden Befunden.

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) durchgeführt. Angewandt wurden die Versionen „IBM SPSS Statistics 21“ und „IBM SPSS Statistics 22“. Mittels deskriptiver Statistik wurden arithmetisches Mittel, Median, Spannweite und Standardabweichung errechnet. Zur Prüfung von statistischer Signifikanz wurden der Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α , das heißt der Fehler 1. Ordnung, wurde mit 5% festgelegt. Folglich wird von statistischer Signifikanz gesprochen, wenn der p-Wert unter 5% liegt ($p < 0,05$). Wenn dies für eine Annahme zutrifft, dann kann davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis unter einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <5% nicht allein durch den Zufall erklärbar ist. Um die Ergebnisse graphisch darzustellen wurden Balkendiagramme erstellt.

6 Ergebnisse

Demographie

Von den 340 PatientInnen, welche die finale Kohorte bildeten, waren 65,3% (n=222) männlich und 34,7% (n=118) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 67,7 ($\pm 12,0$) Jahre. Die Männer waren zum Zeitpunkt der Aufnahme an der Universitätsklinik für Neurologie Graz im Schnitt 67,2 ($\pm 11,7$) Jahre alt, die Frauen waren mit 68,5 ($\pm 12,7$) Jahren geringfügig älter. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied erwies sich als nicht signifikant ($p=0,166$). Die jüngste Person war 22 Jahre, die älteste 90 Jahre alt, beide von männlichem Geschlecht.

Alter und Geschlecht des Kollektivs		
Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	n (%)
m	67,2 ($\pm 11,7$)	222 (65,3)
w	68,5 ($\pm 12,7$)	118 (34,7)
gesamt	67,7 ($\pm 12,0$)	340 (100,0)
Mann-Whitney-U-Test: asymptotische Signifikanz (p-Wert)	0,166	-

Tabelle 17: Geschlechterverteilung und durchschnittliches Lebensalter der Studienkohorte; m=männlich; w=weiblich

Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit sich die PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bzw. mit und ohne Atherothrombose-Quelle oder Kardioembolie-Quelle voneinander bezüglich ausgewählter Variablen unterscheiden. Jene PatientInnen der vorliegenden Studie, bei welchen mindestens ein kardioembolischer oder atherothrombotischer Risikofaktor nachgewiesen werden konnte, waren mit durchschnittlich 70,7 ($\pm 11,8$) Jahren um etwa 4 Jahre älter als jene, die diese Faktoren nicht aufwiesen (66,8 $\pm 12,0$ Jahre). Es handelte sich hierbei, wie in Tabelle 18 ersichtlich, um einen signifikanten Altersunterschied ($p=0,004$).

Alter und Schlaganfall-Schweregrad mit und ohne ATE-Quelle			
Variable	Non-ATE-Quelle	ATE-Quelle	Mann-Whitney-U-Test: asymptotische Signifikanz (p-Wert)
Alter (Jahre)	66,8 (n=263)	70,7 (n=77)	0,004
NIHSS bei A (P.)	3 (n=262)	3 (n=76)	0,464
NIHSS bei E (P.)	1 (n=251)	2 (n=71)	0,070
mRS bei E (P.)	1 (n=257)	2 (n=72)	0,151

Tabelle 18: Alter und Schlaganfall-Schweregrad der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle im statistischen Vergleich; A=Aufnahme; E=Entlassung; P.=Punkte; ATE=Atherothrombembolie; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale

Beginn der Symptome und neurologische Akutsymptomatik

Die Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zur Vorstellung an der neurologischen Abteilung betrug sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Mittel nicht länger als einen Tag ($0,7 \pm 1,5$ Tage). 35% der PatientInnen ließen mehr als einen Tag vergehen, bevor sie das Krankenhaus aufsuchten. Die Männer stellten sich durchschnittlich nach 0,8 ($\pm 1,6$) Tagen im Krankenhaus vor und die Frauen nach 0,6 ($\pm 1,3$) Tagen. Maximal vergingen 8 Tage bei den Frauen und 11 Tage bei den Männern. Jene mit ATE-Risiko gelangen nach durchschnittlich 0,6 ($\pm 1,3$) Tagen und damit etwas früher ins LKH als jene ohne dieses Risiko. Letztere benötigten durchschnittlich 0,8 ($\pm 1,6$) Tage. Weder der Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,165$) noch jener zwischen PatientInnen mit und ohne ATE Risikofaktoren ($p=0,470$) erreichte statistische Signifikanz.

Neurologisch präsentierten sich 62,2% ($n=211$) der gesamten Kohorte mit Paresen und 41,1% ($n=139$) mit sensiblen Ausfällen. Zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle zeigte sich in Bezug auf Sensibilitätsstörungen ein signifikanter Unterschied ($p=0,014$), denn jene mit ATE-Quelle waren in lediglich 28,9% ($n=22$) und jene ohne ATE-Quelle in 44,7% ($n=117$) der Fälle davon betroffen. 8,6% ($n=29$) zeigten bei der Aufnahme eine ataktische Hemiparese. 40,5% ($n=137$) litten an einer Gangstörung und 46,2% ($n=157$) an einer Dysarthrie. Zusätzlich wurde das Auftreten einer Internukleären Ophthalmoplegie (INO) hinzugefügt, da diese im Laufe der Auswertung immer wieder vorgekommen war. Die statistische Analyse ergab eine Häufigkeit der INO von 1,8% ($n=6$). Die folgende Tabelle zeigt, dass es zwischen den Untersuchten mit und ohne ATE-Quelle mit Ausnahme der Sensibilitätsstörung keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit neurologischer Akutsymptomaten gab.

Neurologische Akutsymptomatik mit und ohne ATE-Quelle				
Variable	RSSI (%)	Non-ATE-Quelle (%)	ATE-Quelle (%)	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)
Parese	221/339 (62,2)	162/263 (61,6)	49/76 (64,5)	0,649
Sensibilitätsstörung	139/338 (41,1)	117/262 (44,7)	22/76 (28,9)	0,014
ataktische Hemiparese	29/339 (8,6)	22/263 (8,4)	7/76 (9,2)	0,816
Gangstörung	137/338 (40,5)	109/262 (41,6)	28/76 (36,8)	0,457
Dysarthrie	157/340 (46,2)	117/263 (44,5)	40/77 (51,9)	0,248
INO	6/340 (1,8)	5/263 (1,9)	1/77 (1,3)	0,724

Tabelle 19: Neurologische Akutsymptomatik der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle im statistischen Vergleich; INO=Internukleäre Ophthalmoplegie; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; ATE=Atherothrombembolie

Schlaganfall-Schweregrad

Um eingangs die Schwere der Symptomatik standardisiert zu erfassen, wurde die bereits beschriebene NIHSS angewandt. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen betrug der Median auf dieser Skala bei Aufnahme 3 Punkte. Bei beiden Geschlechtern verbesserte sich dieser Wert um etwa 2 Punkte, sodass dieser zum Zeitpunkt der Entlassung bei einem Punkt lag. Bei Entlassung wurde neben der NIHSS auch die mRS, welche ebenfalls bereits erklärt wurde, erhoben. Der Median auf dieser Skala lag sowohl bei Frauen als auch Männern bei 1. Dies belegt, dass ein Großteil der PatientInnen bei Entlassung lediglich leicht beeinträchtigt war.

Schlaganfall-Schweregrad und funktionelle Beeinträchtigung des Kollektivs			
Deskriptive Statistik	NIHSS bei Aufnahme (Punkte)	NIHSS bei Entlassung (Punkte)	mRS bei Entlassung (Punkte)
Median	3	1	1
Minimum	0	0	0
Maximum	13	10	5

Tabelle 20: Schlaganfall-Schweregrad der Studienkohorte; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale

Tabelle 18 ist zu entnehmen, dass es weder bei Aufnahme noch bei Einlassung einen signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle betreffend der Höhe der NIHSS und mRS gab. Jedoch konnte bei PatientInnen mit Atherothrombose-Quelle ein signifikant höherer NIHSS-Wert bei Entlassung nachgewiesen werden (p=0,007), was nachstehende Tabelle veranschaulicht.

Schlaganfall-Schweregrad mit und ohne Atherothrombose-Risiko			
Skala	Non-Atherothrombose	Atherothrombose	Mann-Whitney-U-Test: asymptotische Signifikanz (p-Wert)
NIHSS bei Aufnahme (P.)	3	3	0,325
NIHSS bei Entlassung (P.)	1	2	0,007
mRS bei Entlassung (P.)	1	2	0,367

Tabelle 21: Schlaganfall-Schweregrad der PatientInnen mit und ohne Atherothrombose-Quelle im statistischen Vergleich; P.=Punkte; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale

Intravenöse Thrombolyse

Eine i.v. Thrombolyse wurde bei 6,8% (n=15) der Männer und bei lediglich 1,7% (n=2) der Frauen durchgeführt. Dieser Unterschied galt als statistisch signifikant (p=0,041). Im Schnitt wurde damit jede/r 20. einer i.v. Lysetherapie unterzogen. Jene PatientInnen, welche eine solche Behandlung erhielten, wiesen bei Aufnahme einen medianen NIHSS-Wert von 6 Punkten auf, in der Vergleichsgruppe ohne Thrombolyse-Therapie wurde ein medianer Wert von 3 Punkten erhoben. Tabelle 22 stellt diesen statistisch signifikanten Unterschied im Überblick dar. Selbiger Tabelle ist auch zu entnehmen, dass bei Entlassung bezüglich des Schlaganfall-Schweregrads zwischen PatientInnen mit und ohne i.v. Thrombolyse-Therapie kein signifikanter Unterschied mehr bestand.

Schlaganfall-Schweregrad mit und ohne i.v. Thrombolyse			
Skala	Keine i.v. Thrombolyse	I.v. Thrombolyse	Mann-Whitney-U-Test: asymptotische Signifikanz (p-Wert)
NIHSS bei Aufnahme (P.)	3	6	0,000
NIHSS bei Entlassung (P.)	1	2	0,659
mRS bei Entlassung (P.)	1	1	0,929

Tabelle 22: Schlaganfall-Schweregrad der PatientInnen mit und ohne i.v. Thrombolyse-Therapie im statistischen Vergleich; P.=Punkte; i.v.=intravenös; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale

Medikation

Zum Zeitpunkt der Aufnahme nahmen 30,8% (n=89) der PatientInnen ein Präparat zur Hemmung der Thrombozytenfunktion ein. Bei Entlassung erhöhte sich durch Neuverordnung der Anteil auf 89,6% (n=303).

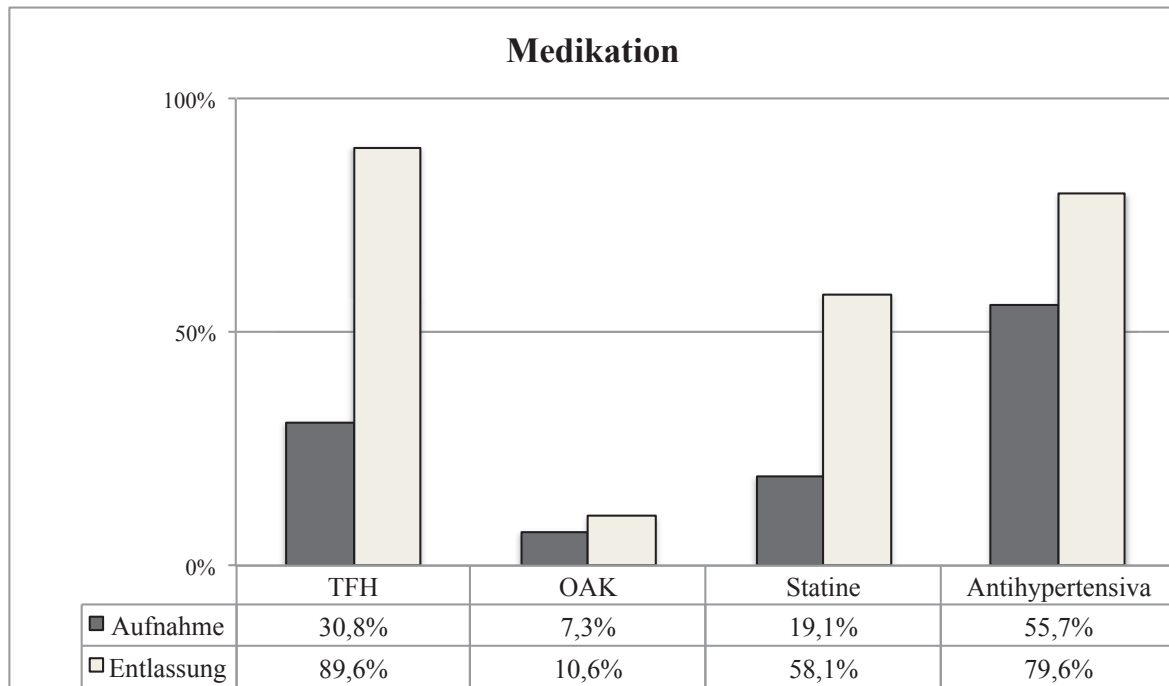


Abbildung 6: Medikation der Studienkohorte; TFH=Thrombozytenfunktionshemmer; OAK=orales Antikoagulans

Wie in Abbildung 7 zu sehen bzw. in Tabelle 23 aufgelistet ist, handelt es sich bei Entlassung zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bezüglich der Einnahmehäufigkeit von TFH um einen signifikanten Unterschied. Jene mit diesen Risikofaktoren erhielten in 60,0% (n=45) und jene ohne ATE-Quelle in 98,1% (n=258) der Fälle ein solches Medikament ($p=0,000$).

Medikation mit und ohne ATE-Quelle					
Medikament	A/E	RSSI (%)	Non-ATE-Quelle (%)	ATE-Quelle (%)	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)
TFH	A	89/289 (30,8)	69/222 (31,1)	20/67 (29,9)	0,848
	E	303/338 (89,6)	258/263 (98,1)	45/75 (60,0)	0,000
Statine	A	55/228 (19,1)	37/221 (16,7)	18/67 (26,9)	0,065
	E	197/229 (86,1)	151/263 (57,4)	46/76 (60,5)	0,628
Anti- hypertensiva	A	161/289 (55,7)	115/221 (52,0)	46/68 (67,6)	0,023
	E	270/339 (79,6)	205/263 (77,9)	65/76 (85,5)	0,148
OAK	A	21/288 (7,3)	4/221 (1,8)	17/67 (25,4)	0,000
	E	36/339 (10,6)	4/263 (1,5)	32/76 (42,1)	0,000

Tabelle 23: Medikamentöse Therapie der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bei Aufnahme (A) und Entlassung (E) im statistischen Vergleich; TFH=Thrombozytenfunktionshemmer; OAK=orales Antikoagulans; RSSI=Recent Small Subcortical Infarkt; ATE=Atherothrombembolie

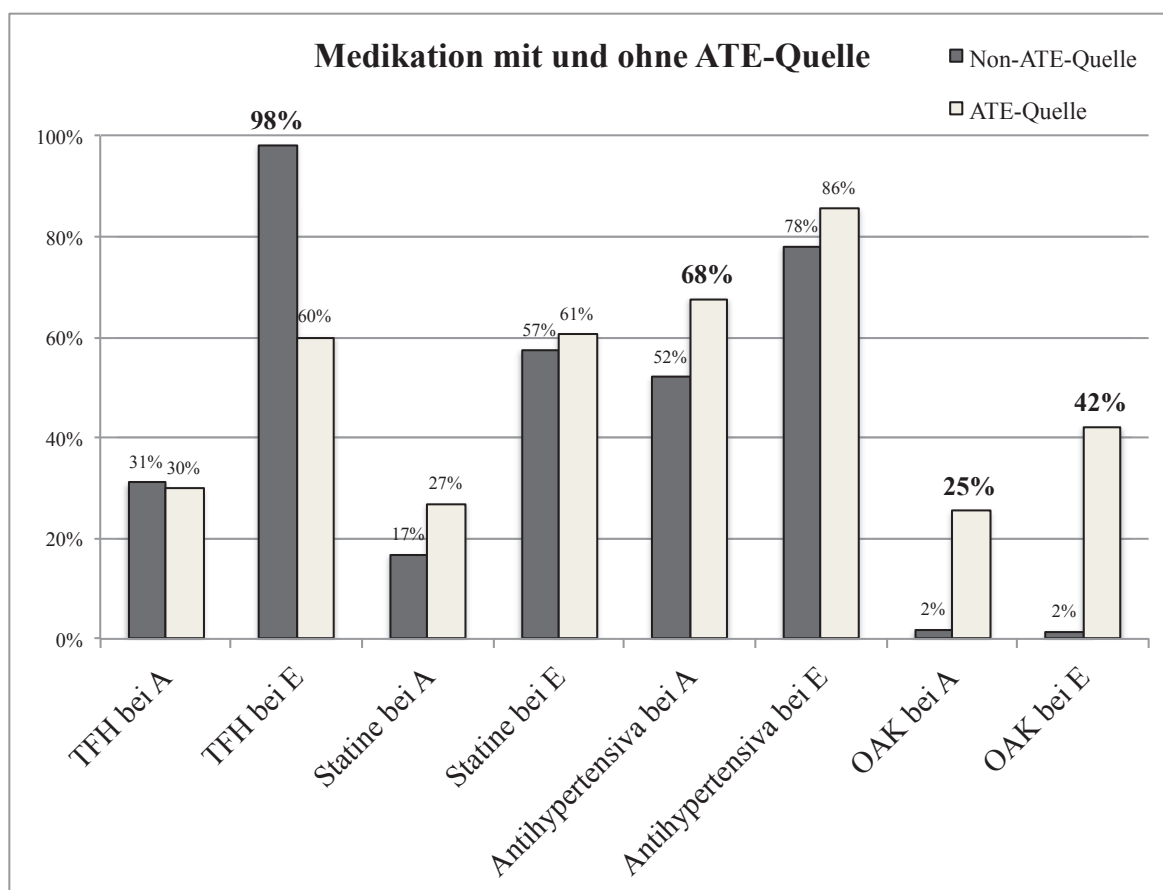


Abbildung 7: Medikamentöse Therapie der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bei Aufnahme (A) und Entlassung (E); OAK=orales Antikoagulans; TFH=Thrombozytenfunktionshemmer; ATE=Atherothrombembolie

Der Prozentsatz an PatientInnen, welchen orale Antikoagulanzen rezeptiert worden waren, stieg zwischen Aufnahme und Entlassung von 7,3 (n=21) auf 10,6 (n=36). Damit war leitliniengerecht jeder Patient / jede Patientin zum Entlassungszeitpunkt entweder mit einem TFH oder einem OAK sekundärpräventiv therapiert. Zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle gab es sowohl bei Aufnahme (A) als auch bei Entlassung (E) eine signifikante Differenz in der Einnahmehäufigkeit von OAK (A: $p=0,000$; E: $p=0,000$). PatientInnen mit ATE-Quellen nahmen zu Beginn in 25,4% (n=17) und bei Entlassung in 42,1% (n=32) der Fälle OAK ein, wohingegen es in der Vergleichsgruppe ohne ATE-Risiko zu beiden Zeitpunkten unter 2% waren.

Statine wurden von 19,1% (n=55) bereits vor dem Krankenhausaufenthalt eingenommen und von 58,1% (n=197) bei Entlassung. Das Vorhandensein eines ATE Risikofaktors hatte keinen signifikanten Einfluss auf diese Behandlung (A: $p=0,065$; E: $p=0,628$).

Antihypertensiva waren mit 55,7% (n=161) bei Aufnahme die am häufigsten eingenommenen Medikamente. Bei Verlassen des Klinikums waren es 79,6% (n=270) der PatientInnen, deren Blutdruck medikamentös therapiert werden musste. PatientInnen ohne ATE-Quelle nahmen vor dem Krankenhausaufenthalt in 52,0% (n=115) und PatientInnen mit ATE-Quelle in 67,6% (n=46) der Fälle ein Antihypertonikum ein. Bei Entlassung näherten sich diese beiden Werte aneinander an, sodass 77,9% (n=205) der PatientInnen ohne ATE-Quelle und 85,5% (n=65) jener mit ATE-Quelle Antihypertensiva verordnet wurden. Von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle kann im Falle der antihypertensiven Therapie bei Aufnahme gesprochen werden ($p=0,023$).

Anzumerken ist, dass in 15% aller Fälle die aktuelle Medikation bei Aufnahme im Krankenhausinformationssystem nicht dokumentiert worden war. Bei Entlassung konnte diese bei annähernd jedem Patienten / jeder Patientin erhoben werden.

Vaskuläre Risikofaktoren

In Tabelle 24 werden die erhobenen Gefäßrisikofaktoren geschlechtsspezifisch mit ihren prozentuellen Häufigkeiten inklusive statistischer Signifikanztestung angeführt und in Abbildung 8 werden diese graphisch als Balkendiagramm dargestellt.

Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren des Kollektivs				
Vaskulärer Risikofaktor	n (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)
Art. Hypertonie	288 (84,7)	184 (82,9)	104 (88,1)	0,200
Hyperlipidämie	202 (59,4)	131 (59,0)	71 (60,2)	0,836
Diabetes mellitus	96 (28,2)	59 (26,6)	37 (31,4)	0,351
Nikotinabusus	101 (29,8)	80 (36,0)	21 (17,8)	0,001
St. p. Nikotinabusus	23 (6,8)	18 (8,1)	5 (4,3)	0,182
VHF	44 (12,9)	27 (12,2)	17 (14,4)	0,557
KHK	47 (13,8)	37 (16,7)	10 (8,5)	0,037
Adipositas	78 (22,9)	48 (21,6)	30 (25,4)	0,427

Tabelle 24: Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren der Studienkohorte; St. p.= Status post; VHF=Vorhofflimmern; KHK=Koronare Herzkrankheit

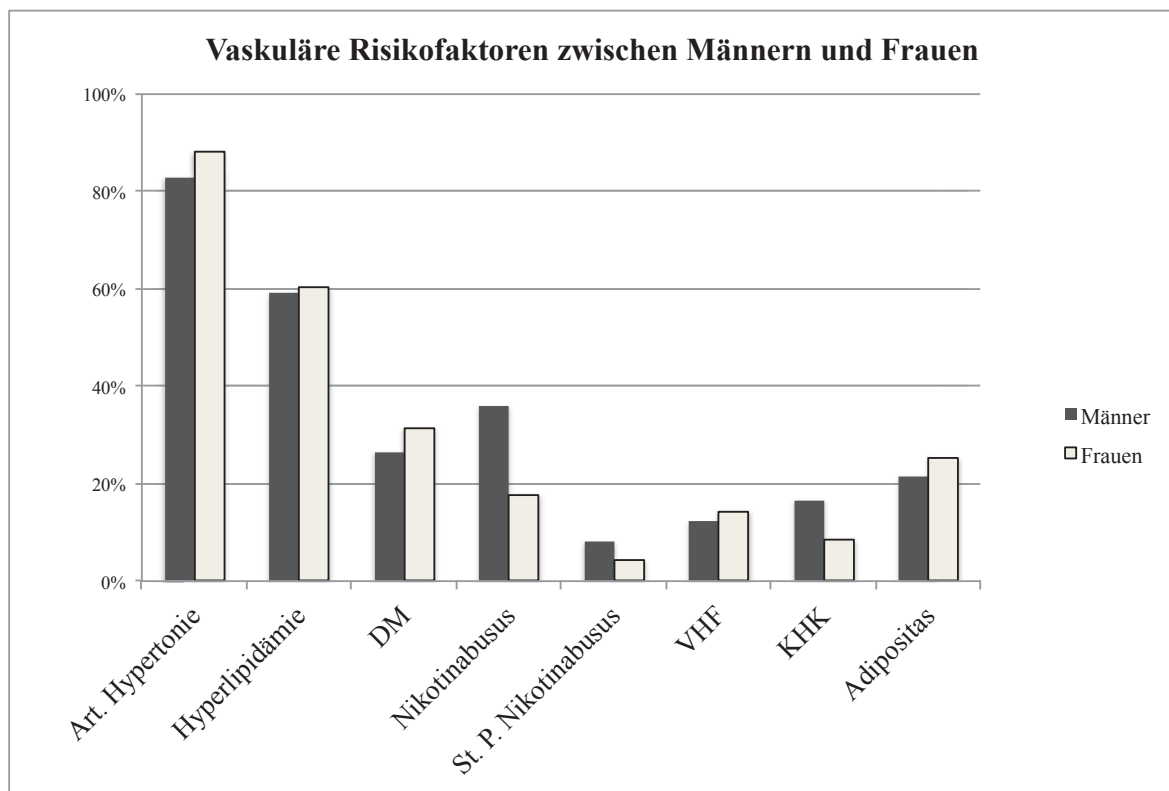


Abbildung 8: Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren der Studienkohorte; DM= Diabetes mellitus; St. p.=Status post; VHF=Vorhofflimmern; KHK=Koronare Herzerkrankung

Bluthochdruck stellte den mit Abstand häufigsten Risikofaktor dar. Er kam mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 84,7% (n=288) in der gesamten Kohorte vor. Bei weiblichen Patienten war dieser Parameter mit 88,1% (n=104) etwas häufiger als bei männlichen mit 82,9% (n=184). Dieser Unterschied galt jedoch als nicht signifikant (p=0,200). Die durchschnittliche Häufigkeit von art. Hypertonie unter PatientInnen ohne

ATE-Quelle betrug 84,4% (n=222), unter den PatientInnen mit ATE-Quelle waren es unverhältnismäßig mehr, der Anteil lag bei 85,7% (n=66). Von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle kann hierbei nicht gesprochen werden (p=0,780), wie Tabelle 25 entnommen werden kann.

Eine ebenfalls sehr häufige Erkrankung war die Hyperlipidämie. 59,4% (n=202) der PatientInnen wiesen erhöhte Blutfettwerte auf. Männer und Frauen waren in etwa gleichermaßen davon betroffen (p=0,836). Und auch zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle konnte in Hinsicht auf diese Variable kein signifikanter Unterschied erhoben werden (p=0,210).

Es wurden 28,2% (n=96) der PatientInnen identifiziert, bei welchen ein Diabetes mellitus vorlag. Die diesbezügliche Differenz zwischen Männern und Frauen galt als nicht signifikant (p=0,351). Ebenso verhielt es sich mit dem Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle (p=0,348).

Insgesamt 29,8% (n=101) der PatientInnen gaben an, aktuell zu rauchen. Unter den Männern waren es 36,0% (n=80) und unter den Frauen 17,9% (n=21). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant (p=0,001). Der Prozentsatz an ehemaligen RaucherInnen lag bei 6,8% (n=23). Bezüglich dieses Parameters wurde weder zwischen den Geschlechtern noch zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle ein signifikanter Unterschied erhoben.

Vorhofflimmern wurde bei durchschnittlich 12,9% (n=44) der PatientInnen festgestellt, der Unterschied zwischen den Geschlechtern galt als nicht signifikant (p=0,557). Unter den Männern fanden sich 12,2% (n=27) mit Vorhofflimmern, bei den Frauen waren es 14,4% (n=17).

16,7% (n=37) aller Männer wiesen anamnestisch eine KHK auf, unter den Frauen waren es mit 8,5% (n=10) in etwa nur die Hälfte und damit signifikant weniger (p=0,037). Durchschnittlich wurden 13,8% (n=47) aller PatientInnen mit dieser Diagnose identifiziert. Unter jenen mit ATE-Quelle waren 20,8% (n=17) an einer KHK erkrankt und unter jenen ohne solche Risikofaktoren waren es lediglich 11,8% (n=31). Bei einem p-Wert von 0,044 handelt es sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied.

22,9% (n=78) der Kohorte wiesen einen BMI ≥ 30 auf und galten daher als adipös. Männer waren in 21,6% (n=48) der Fälle und Frauen in 25,4% (n=30) davon betroffen. Diese Differenz war nicht signifikant (p=0,427). Ebenso verhielt es sich mit Adipositas zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle, die beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander (p=0,681).

Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen mit und ohne ATE-Quelle			
Vaskulärer Risikofaktor / Vorerkrankung	Non-ATE-Quelle (%)	ATE-Quelle (%)	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)
Art. Hypertonie	222/263 (84,4)	66/77 (85,7)	0,780
Hyperlipidämie	161/263 (61,2)	41/77 (53,2)	0,210
DM	71/263 (27,0)	25/77 (32,5)	0,348
Nikotinabusus	82/262 (31,3)	19/77 (24,7)	0,264
St. p. Nikotinabusus	18/262 (6,9)	5/77 (6,5)	0,908
KHK	31/263 (11,8)	16/77 (20,8)	0,044
Adipositas	59/263 (22,4)	19/77 (24,7)	0,681
pAVK	20/263 (7,6)	6/77 (7,8)	0,957
NINS	36/262 (13,7)	19/77 (24,7)	0,022
Früherer Schlaganfall	51/263 (19,4)	23/77 (29,9)	0,050

Tabelle 25: Vaskuläre Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle im statistischen Vergleich; DM=Diabetes mellitus; St. p.=Status post; KHK=Koronare Herzkrankheit; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; NINS=Niereninsuffizienz; ATE=Atherothrombembolie

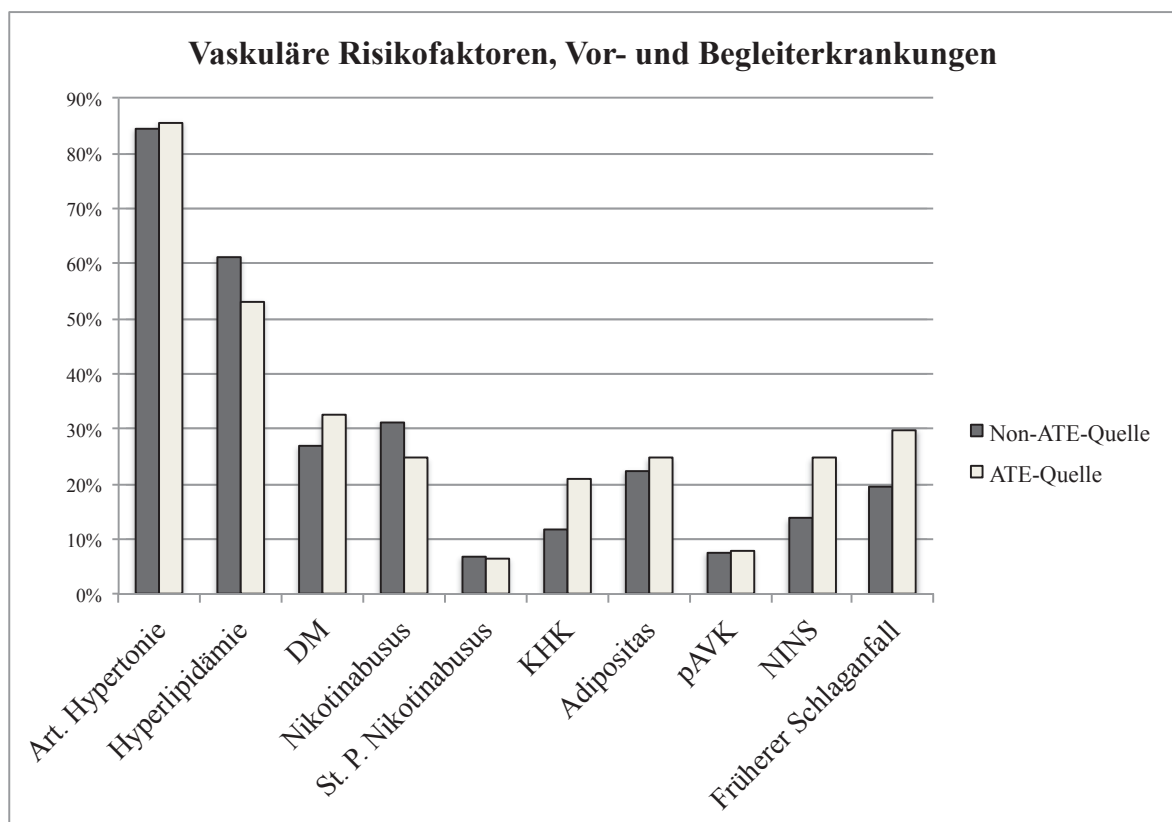


Abbildung 9: Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen der PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle; DM= Diabetes mellitus; St. p.=Status post; KHK=Koronare Herzkrankheit; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; NINS=Niereninsuffizienz; ATE=Atherothrombembolie

Andere Begleit- und Vorerkrankungen

Bei 7,6% (n=26) der PatientInnen wurde eine pAVK diagnostiziert, einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied gab es hinsichtlich dieses Parameters nicht (p=0,676). Auch PatientInnen mit und ohne atherothrombembolischen Risikofaktoren waren in etwa gleich häufig davon betroffen (p=0,957).

16,2% (n=55) der eingeschlossenen PatientInnen wiesen eine Niereninsuffizienz auf. Obwohl die männliche Kohorte mit 19,0% (n=42) häufiger davon betroffen war als die weibliche mit 11,0% (n=13), erreichte diese Differenz keine statistische Signifikanz (p=0,057). 24,7% (n=19) aller PatientInnen mit ATE-Quelle waren an einer Niereninsuffizienz erkrankt, unter jenen ohne ATE-Quelle waren es nur 13,7% (n=36). Bei einem p-Wert von 0,022 war dieser Unterschied signifikant.

Es konnte erhoben werden, dass 21,8% (n=74) der PatientInnen bereits einen vorangegangenen Schlaganfall erlitten hatten. Diesbezüglich konnte zwischen den Geschlechtern keine statistisch signifikante Differenz festgestellt werden (p=0,065), dennoch waren es unter den Männern mit 24,8% (n=55) mehr als unter den Frauen mit 16,1% (n=19). Bei PatientInnen mit ATE Risikofaktoren konnte in 29,9% (n=23) der Fälle ein stattgehabter Schlaganfall erhoben werden, bei PatientInnen ohne ATE-Quelle waren es 19,4% (n=51). Trotz der beschriebenen Differenz konnte auch in diesem Fall nicht von einer signifikanten Abweichung gesprochen werden (p=0,050).

Bei vier PatientInnen lag ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom vor, bei drei PatientInnen ein Mb. Fabry. Bei jeweils einem einzigen Patienten konnten eine APC-Resistenz, eine Thrombozytose und eine Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden. Bei drei PatientInnen wurde eine Vaskulitis diagnostiziert. Dabei handelte es sich um eine Granulomatose mit Polyangiitis, eine mikroskopische Polyangiitis und eine leukozytoklastische Vaskulitis.

Sieben Männer und eine Frau waren an Mb. Parkinson erkrankt, diese Anzahl entsprach 2,4% der Gesamtkohorte. 2,6% litten an einer Schilddrüsenunterfunktion, zwei davon waren männlich und sieben weiblich.

Bei 4 Männern und 2 Frauen war eine Herzinsuffizienz bekannt, das entsprach 1,8% der gesamten Kohorte. Ebenso viele PatientInnen litten an einer Kardiomyopathie. Zwischen dilatativer und hypertropher CMP wurde nicht unterschieden. 1,5% der PatientInnen (2 Frauen, 3 Männer) wiesen im EKG eine Reizleitungsstörung auf, es handelte sich entweder um einen atrioventrikulären (AV-) Block oder einen Schenkelblock.

In Tabelle 26 sind die Häufigkeiten der beschriebenen Erkrankungen im Überblick dargestellt. Dieser ist auch zu entnehmen, dass zwischen Männern und Frauen bei lediglich einer Variable ein signifikanter Unterschied vorlag, nämlich in der Häufigkeit von Hypothyreose ($p=0,006$). Davon waren tendenziell mehr Frauen betroffen.

Begleit- und Vorerkrankungen des Kollektivs				
Begleit- / Vorerkrankung	n (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)
pAVK	26 (7,6)	16 (7,2)	10 (8,5)	0,676
Niereninsuffizienz	55 (16,2)	42 (19,0)	13 (11,0)	0,057
Stattgehabter Schlaganfall	74 (21,8)	55 (24,8)	19 (16,1)	0,065
Antiphospholipid- Antikörper-Syndrom	4 (1,2)	3 (1,4)	1 (0,8)	0,682
Mb. Fabry	3 (0,9)	2 (0,9)	1 (0,8)	0,960
APC-Resistenz	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	0,465
Thrombozytose	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	0,465
Faktor-V-Leiden-Mutation	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,8)	0,170
Vaskulitis	3 (0,9)	2 (0,9)	1 (0,8)	0,960
Mb. Parkinson	8 (2,4)	7 (3,2)	1 (0,8)	0,182
Hypothyreose	9 (2,6)	2 (0,9)	7 (5,9)	0,006
Herzinsuffizienz	6 (1,8)	2 (0,9)	4 (3,4)	0,097
Kardiomyopathie	6 (1,8)	3 (1,4)	3 (2,5)	0,427
Reizleitungsstörungen	5 (1,5)	3 (1,4)	2 (1,7)	0,802

Tabelle 26: Häufigkeit von Begleit- und Vorerkrankungen der Studienkohorte; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; Mb.=Morbus

Myokardinfarkt

4,4% (n=15) aller PatientInnen hatten bereits mindestens einen MI in ihrem bisherigen Leben erlitten. Im Zeitintervall 4 Wochen vor dem Schlaganfall und kurz danach waren es jedoch lediglich 0,9%, das entsprach 3 PatientInnen. Von diesen waren zwei männlich und eine weiblich, diese Geschlechtsdifferenz war statistisch nicht signifikant ($p=0,960$).

Laborwerte

Die Erhebung des Langzeitzuckers, der Nieren-, Blutfett- und Entzündungswerte diente dazu, aktuelle Belastungen des Körpers zum Zeitpunkt des Akutereignisses erkennen zu können. Tabelle 27 zeigt im Überblick alle erhobenen Laborwerte inklusive der prozentuellen Häufigkeit pathologisch erhöhter Parameter. Die dafür angewandten Referenzwerte beziehen sich auf die Angaben des klinischen Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik in Graz. Zusätzlich wurden PatientInnen mit erhöhten und

normwertigen Laborparametern miteinander in Hinsicht auf den Schlaganfall-Schweregrad verglichen.

Laborwerte des Kollektivs					
Laborwert		Anzahl pathologischer Werte / gültiger Werte (%)	Schlaganfall-Schweregrad bei pathologischen Werten / Normwerten (Punkte)		Mann-Whitney-U-Test: asymptotische Signifikanz (p-Wert)
HbA1c		89/291 (30,6)	NIHSS A	3 / 3	0,718
			NIHSS E	1 / 1	0,935
			mRS E	1,5 / 1	0,181
Glomeruläre Filtrationsrate		197/300 (65,7)	NIHSS A	3 / 3	0,955
			NIHSS E	1 / 1	0,689
			mRS E	1 / 1	0,367
Kreatinin	Männer	52/217 (24,0)	NIHSS A	3 / 3	0,692
			NIHSS E	1 / 1	0,914
			mRS E	2 / 1	0,434
	Frauen	23/116 (19,8)	NIHSS A	3 / 3	0,477
			NIHSS E	1 / 1	0,711
			mRS E	2 / 1	0,293
	Gesamt	75/333 (22,5)	NIHSS A	3 / 3	k. A.
			NIHSS E	1 / 1	k. A.
			mRS E	2 / 1	k. A.
Gesamt Cholesterin		155/332 (46,7)	NIHSS A	3 / 3	0,969
			NIHSS E	1 / 1	0,086
			mRS E	1 / 1	0,054
LDL-Cholesterin		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
HDL-Cholesterin		90/319 (28,2)	NIHSS A	3 / 3	0,328
			NIHSS E	1,5 / 1	0,400
			mRS E	1 / 1	0,353
Q(Ges.Chol./HDL-Chol)		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CRP		112/331 (33,8)	NIHSS A	3 / 3	0,030
			NIHSS E	2 / 1	0,033
			mRS E	1 / 1	0,034

Tabelle 27: Häufigkeit erhobener pathologischer Laborwerte und deren Auswirkung auf den Schlaganfall-Schweregrad; A=Aufnahme; E=Entlassung; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; LDL=Low Density Lipoprotein; HDL=High Density Lipoprotein; Q=Quotient; Ges.Chol.=Gesamtcholesterin; CRP=C-reaktives Protein; k. A.=keine Abgabe(n)

Der Langzeitblutzucker HbA1c der gesamten Kohorte lag im Schnitt bei 6,2 (\pm 1,6)%. 89 PatientInnen, diese entsprachen 30,6%, wurden mit einem erhöhten HbA1c identifiziert. In 14,4% der Fälle wurde keine Bestimmung des HbA1c durchgeführt. PatientInnen mit pathologischem HbA1c wiesen bei Entlassung einen Median von 1,5 Punkten auf der mRS

auf, im Vergleich dazu lag dieser Wert bei jenen mit physiologischem Langzeitzuckerwert bei 1. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,181$).

Der durchschnittliche Wert der Glomerulären Filtrationsrate betrug $73,2 (\pm 21,9)$ ml/min/1,7m², dieser Parameter lag somit leicht außerhalb des Referenzbereichs. Bei 65,7% ($n=197$) aller PatientInnen, deren GFR in der Akutphase erhoben worden war, konnten Werte dieses Laborparameters außerhalb der Norm festgestellt werden. Bezüglich des Schlaganfall-Schweregrads wurde kein Unterschied zwischen PatientInnen mit erhöhten und normalen GFR-Werten nachgewiesen.

Die Männer in der Kohorte wiesen im Durchschnitt ein Kreatinin von $1,15 (\pm 0,76)$ mg/dl auf, Frauen von $0,94 (\pm 0,58)$ mg/dl. Für das männliche Kollektiv galt, dass bei 52 Patienten bzw. 24,0% ein zu hoher Kreatinin-Wert vorlag, bei den Frauen waren es 23 Patientinnen bzw. 19,8%. Es konnte erhoben werden, dass der Score der bei Entlassung erfassten mRS unter den PatientInnen mit pathologischen Werten für Kreatinin sowohl bei Frauen als auch bei Männern im Median um einen Punkt höher war als bei PatientInnen, deren Laborwert sich im Normbereich befand. Die statistische Analyse ergab jedoch, dass dieser Unterschied nicht signifikant war.

Das Gesamtcholesterin lag durchschnittlich bei $199,7 (\pm 50,7)$ mg/dl, das LDL-Cholesterin bei $123,1 (\pm 36,2)$ mg/dl, das HDL-Cholesterin bei $49,7 (\pm 14,8)$ mg/dl und der Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin bei $4,3 (\pm 1,4)$. Insgesamt wurden 155 PatientInnen mit erhöhtem Gesamtcholesterin identifiziert, das entsprach einem Prozentsatz von 46,7 bezogen auf alle PatientInnen mit erfasstem Gesamtcholesterin-Wert. Dieser Laborparameter hatte weder Einfluss auf die Höhe der NIHSS noch auf die der mRS. Bei 28,2% ($n=90$) der PatientInnen lag der HDL-Cholesterin-Wert außerhalb der Norm. Die statistische Analyse zeigte, dass die mediane NIHSS bei Entlassung unter den PatientInnen mit pathologischem HDL-Cholesterin um einen halben Punkt höher war als unter jenen mit normalen Werten. Statistische Signifikanz lag hierbei nicht vor.

Der unspezifische, systemische Entzündungsparameter *CRP* lag mit $7,4 (\pm 18,0)$ mg/l im Durchschnitt leicht über dem entsprechenden Grenzwert. 33,8% ($n=112$) der PatientInnen wiesen einen erhöhten Wert auf. Bezüglich des Schlaganfall-Schweregrads zeigte sich sowohl bezüglich des NIHSS-Wertes bei Aufnahme als auch des NIHSS- und mRS-Wertes bei Entlassung eine signifikante Differenz zwischen PatientInnen mit und ohne erhöhtem CRP. Jene mit pathologischem Laborparameter wiesen höhere Punktezahlen auf den Schlaganfall-Skalen auf.

Echokardiographie

In Tabelle 28 sind alle aus der TEE oder TTE gewonnenen und ausgewerteten Daten aufgelistet. Der am häufigsten gestellte Befund in einer der Untersuchungen war eine Linksventrikelhypertrophie in 44,4% (n=71) der Fälle. Diese stellt eine Komplikation nach langjährig untherapiertem oder insuffizient therapiertem Bluthochdruck dar. Dabei kommt es zuerst zu einer konzentrischen und später zu einer exzentrischen Hypertrophie. In weiterer Folge entwickelt sich eine hypertensive Kardiomyopathie mit diastolischem und letzten Endes systolischem Pumpversagen.⁶⁴ Ein PFO wurde in 23,4% (n=41) der Fälle beschrieben. Bei 16,1% (n=25) der PatientInnen konnte eine atherosklerotisch veränderte Aorta festgestellt werden. Drei PatientInnen wurden mit intrakardialen Thrombus identifiziert und ebenso viele waren TrägerInnen einer Herzklappenprothese. Vier PatientInnen litten an einer Aortenklappenstenose und dieselbe Anzahl wies eine Insuffizienz dieser Herzklappe auf. Eine Mitralklappeninsuffizienz lag in 5,6% (n=10) der Fälle vor, eine Mitralklappenstenose trat nicht auf. Bei 5 Personen wurde eine Trikuspidalklappeninsuffizienz diagnostiziert, wohingegen niemand mit einer Stenose derselben Klappe identifiziert werden konnte.

Echokardiographie-Befunde des Kollektivs			
Befund der TEE / TTE	Pathologische Befunde (n) / vorliegende Befunde (n)	%	
Linksventrikelhypertrophie	71 / 160	44,4	
PFO	41 / 167	23,4	
Atheromatose der Aorta	25 / 155	16,1	
Kardialer Thrombus	3 / 162	1,9	
Klappenprothese	3 / 162	1,9	
Aortenklappe	Stenose	4 / 162	2,3
	Insuffizienz	4 / 162	2,3
Mitralklappe	Stenose	0 / 162	0,0
	Insuffizienz	10 / 162	5,6
Trikuspidalklappe	Stenose	0 / 162	0,0
	Insuffizienz	5 / 162	2,8

Tabelle 28: Häufigkeit von pathologischen Echokardiographie-Befunden der Studienkohorte; PFO=persistierendes Foramen ovale; TEE=Transösophageale Echokardiographie; TTE=Transthorakale Echokardiographie

Anzumerken ist, dass ein Echokardiographie-Befund in weniger als der Hälfte aller Fälle in MEDOCS vorlag. Die Anzahl an Befunden innerhalb der Gruppe der TEE / TTE-Untersuchten lag zwischen 155 und 167.

Neurosonographie, MR- / CT-Angiographie

Ipsilaterale Stenosen hirnersorgender Arterien konnten mit einer Häufigkeit von 9,1% (n=31) in der Gesamtpopulation verzeichnet werden. Frauen waren in 9,3% (n=11) und Männer in 9,0% (n=20) der Fälle davon betroffen. Die statistische Analyse ergab, dass es sich dabei um keinen signifikanten Geschlechtsunterschied handelte (p=0,924).

Zusätzlich wurden zerebrale Aneurysmen in die Datenauswertung miteinbezogen, da diese einen häufigen Nebenbefund in den bildgebenden Untersuchungen darstellten. 2,9% (n=10) der Kohorte wiesen mindestens ein Aneurysma eines hirnersorgenden Gefäßes auf.

Kardioembolie- und Atherothrombose-Quelle

Eine zu überprüfende Hypothese dieser Arbeit lautete, dass nicht mehr als 15% aller RSSIs durch atherothrombembolische (ATE) Prozesse entstehen. Daher war es von großem Interesse herauszufinden, mit welcher Häufigkeit Kardioembolie- und Atherothrombose-Quellen in dieser PatientInnenpopulation auftraten. In Kapitel 3.4.3 wurden die Definitionen dieser Parameter bereits ausführlich beschrieben. Auf Grundlage dieser Einteilung wiesen 14,7% (n=50) aller PatientInnen mindestens eine Kardioembolie- und 9,1% (n=31) mindestens eine Atherothrombose-Quelle auf. Bei 22,6% (n=77) trat mindestens einer dieser beiden Parameter auf. Wie die nachstehende Tabelle zeigt, gab es bezüglich dieser Variablen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Kardioembolie- und Atherothrombose-Quellen des Kollektivs				
ATE-Risikofaktor	n (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)
Kardioembolie-Quelle	50/340 (14,7)	31/222 (14,0)	19/118 (16,1)	0,596
Atherothrombose-Quelle	31/340 (9,1)	20/222 (9,0)	11/118 (9,3)	0,924
ATE-Quelle	77/340 (22,6)	48/222 (21,6)	29/118 (24,6)	0,535

Tabelle 29: Häufigkeit von Kardioembolie- und Atherothrombose-Risikofaktoren der Studienkohorte; ATE=Atherothrombembolie

7 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die PatientInnen mit RSSI sehr häufig vaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. PatientInnen mit einer Atherothrombembolie-Quelle waren nicht signifikant häufiger an art. Hypertonie, DM oder Hyperlipidämie erkrankt als jene ohne diese Risikofaktoren. Hingegen wurde KHK und Niereninsuffizienz signifikant häufiger bei PatientInnen mit ATE-Risiko diagnostiziert. Ein signifikanter Unterschied zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle konnte auch in Bezug auf das PatientInnenalter festgestellt werden. PatientInnen mit dem Nachweis einer solchen Quelle waren durchschnittlich um vier Jahre älter als die Vergleichsgruppe. Eine signifikante Abweichung konnte auch bezüglich der NIHSS bei Entlassung zwischen PatientInnen mit und ohne Atherothrombose-Quelle verzeichnet werden. PatientInnen mit einem solchen Risikofaktor waren mit einem höheren Wert auf der NIHSS assoziiert.

Eine ATE-Quelle konnte in einem Fünftel der Kohorte nachgewiesen werden. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung von PatientInnen mit einem rezenten kleinen subkortikalen Infarkt sollte daher auch das Vorliegen von kardioembolischen Risikofaktoren und atherosklerotischen Veränderungen überprüft werden.

Demographie

Im Durchschnitt betrug das Alter der PatientInnen mit RSSI in dieser Studie 68 (± 12) Jahre und ist damit in Relation zu PatientInnen mit kortikalem Schlaganfall (KI) vergleichsweise niedrig. Die in den angeführten Studien Untersuchten mit KI waren im Mittel 70³⁷, 71⁹ und 73⁶ Jahre alt.

In der vorliegenden Studie betrug das Alter von PatientInnen, bei denen sowohl die radiologischen Kriterien eines RSSI als auch eine möglicherweise für den Schlaganfall ursächliche ATE-Quelle vorlagen, 71 (± 12) Jahre. Dieses Alter ist demnach vergleichbar mit jenem von PatientInnen mit KI. Das Säulendiagramm aus Abbildung 10 veranschaulicht diese Unterschiede und Zusammenhänge.

Studienergebnisse zum Alter von PatientInnen mit SI und KI		
Studie	Fallzahl (n)	Alter (Jahre)
Nachbaur	RSSI: 340 Non-ATE: 263 ATE: 77	RSSI: 68 Non-ATE: 67 ATE: 71
Del Bene et al. ⁴⁸	SI: 195	SI: 68
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 67 KI: 67	SI: 64,5 KI: 70
Jackson et al. ⁹	SI: 1062 KI: 1813	SI: 68 KI: 71
Jackson et al. ⁶	SI: 282 KI: 527	SI: 69 KI: 73
Mead et al. ⁵⁰	SI: 259	SI: 66
Baumgartner et al. ⁴⁹	SI + SVD: 155 SI + Non-SVD: 89	SVD: 64 Non-SVD: 65

Tabelle 30: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich des Alters von PatientInnen mit RSSI / SI und KI bzw. mit und ohne ATE-Risiko; ATE=Atherothrombembolie; RSSI=Recent Small Subcortical Infarkt; SI=subkortikaler Infarkt; KI=kortikaler Infarkt; SVD=Small Vessel Disease

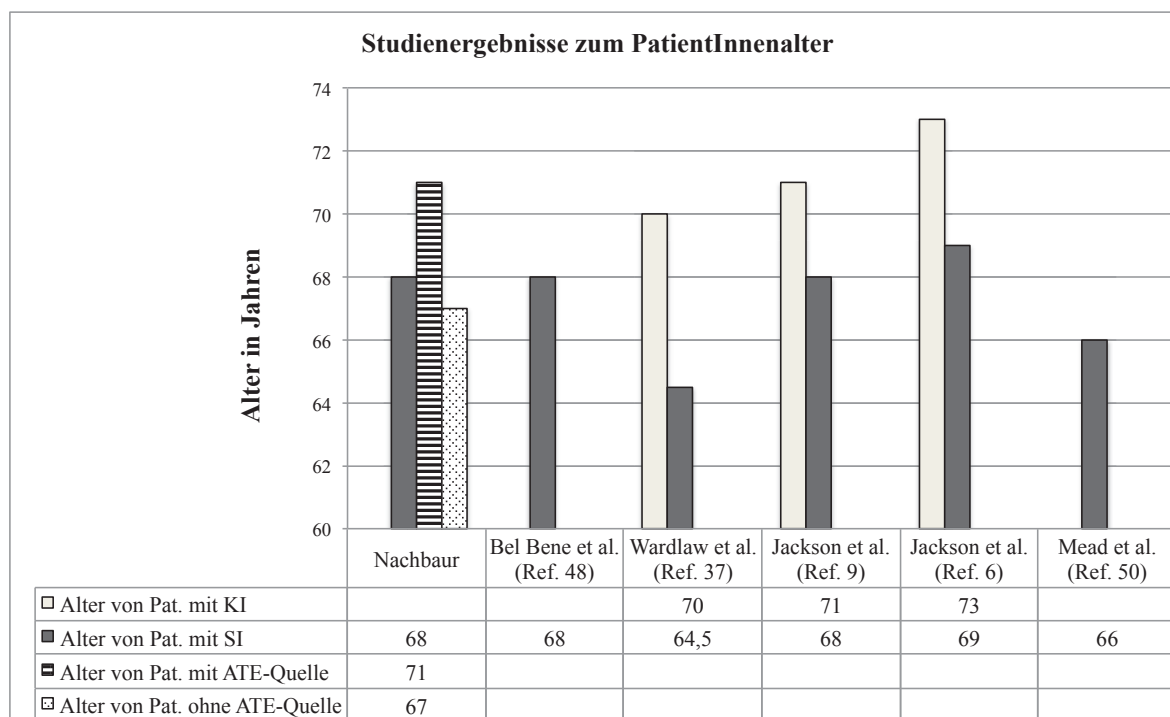


Abbildung 10: Vergleich von Studienergebnissen bezogen auf das Alter von PatientInnen mit RSSI / SI und KI bzw. mit und ohne ATE-Quelle; Ref.=Referenznummer; SI=subkortikaler Infarkt; KI=kortikaler Infarkt; Pat.=PatientInnen; ATE=Atherothrombembolie

Wenn die Ergebnisse von RSSI-PatientInnen mit ATE-Quelle annähernd gleich zu jenen von PatientInnen mit kortikalen Schlaganfällen wären, ließe das die Vermutung zu, dass

PatientInnen mit ATE-Quelle, unabhängig von der Lokalisation ihres Schlaganfalls im Kortex oder den subkortikalen Regionen, ähnliche Tendenzen aufweisen.

Schlaganfall-Schweregrad

Die Schwere der Akutsymptomatik wurde anhand der NIHSS gemessen. Tabelle 31 stellt fünf Studien im Überblick dar, in welchen dieser Score bei Aufnahme erhoben wurde.

Studienergebnisse zum Schlaganfall-Schweregrad bei SI und KI					
Studie	Fallzahl (n)	NIHSS bei A (P.)	NIHSS bei E (P.)	mRS bei E (P.)	Schwere Beeinträchtigung (%) *
Nachbaur	RSSI: 340 Non-ATE: 263 ATE: 77	RSSI: 3 Non-ATE: 3 ATE: 3	RSSI: 1 Non-ATE: 1 ATE: 2	RSSI: 1 Non-ATE: 1 ATE: 2	RSSI: 31 Non-ATE: 30 ATE: 33
Del Bene et al. ⁴⁸	SI: 195	SI: 2	k. A.	k. A.	k. A.
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 67 KI: 67	SI: 1 KI: 1	k. A.	k. A.	k. A.
Jackson et al. ⁶	SI: 282 KI: 527	SI: 1 KI: 2	k. A.	k. A.	k. A.
Baumgartner et al. ⁴⁹	SVD: 155 Non-SVD: 89	SVD: 3,3 Non-SVD: 4,2	SVD: 1,1 ** Non-SVD: 1,5 **	SVD: 0,7 ** Non-SVD: 0,9 **	SVD: 3 Non-SVD: 5

Tabelle 31: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der NIHSS und mRS von PatientInnen mit und ohne RSSI / SI bzw. mit und ohne ATE-Risiko; *Als schwere Beeinträchtigung gilt ein mRS zwischen 3 und 5 Punkten; **Gemessen 3 Monate nach dem Akutereignis; P.=Punkte / Wert / Score; A=Aufnahme; E=Entlassung; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; SI=subkortikaler Infarkt; KI=kortikaler Infarkt; ATE=Atherothrombembolie; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modified Rankin Scale; SVD=Small Vessel Disease; k. A.=keine Angabe(n)

Jackson et al.⁶ haben bezüglich der NIHSS bei PatientInnen mit SI einen medianen Wert von 1 und bei PatientInnen mit kortikalem Infarkt einen Wert von 2 erhoben. Die Studie von Del Bene et al.⁴⁸ untersuchte ausschließlich PatientInnen mit SI und es wird ein NIHSS-Wert von 2 bei Aufnahme angegeben. In der Studie von Wardlaw et al.³⁷ mit geringer Fallzahl (SI: n=67, KI: n=67) präsentierten sich sowohl PatientInnen mit SI als auch mit kortikalem Schlaganfall mit einem NIHSS-Score von 1. Vor allem das Ergebnis der ersten Studie spiegelt die weitverbreitete Auffassung wider, dass sich kortikale Schlaganfälle zu Beginn mit schwerwiegenderen Symptomen präsentieren als subkortikale Infarkte.⁷

Der mediane NIHSS-Wert der RSSI-Kohorte der vorliegenden Studie betrug 3 Punkte und liegt somit über jenen der anderen genannten Publikationen. Bei Entlassung lag sowohl die mediane NIHSS als auch die mRS derselben PatientInnengruppe bei einem Punkt. Ein Schwachpunkt dabei ist, dass die Zeitspanne zwischen Aufnahme- und Entlassungs-Score nicht dokumentiert wurde. Das heißt, dass diese bei einigen PatientInnen lediglich wenige Tage betragen konnte und bei anderen bis zu mehreren Wochen. Die durchschnittliche Verbesserung um 2 Punkte auf der NIHSS bezog sich daher nicht auf einen einheitlich definierten Zeitraum, sondern auf die individuelle Dauer des Krankenhausaufenthalts. Die verbreitete Annahme, dass RSSIs häufig einen prolongierten Verlauf nehmen können⁶⁵, wird durch die untersuchten Daten daher weder bestätigt noch widerlegt. Denn obgleich bei Entlassung eine mehrheitliche Verbesserung festgestellt wurde, konnte keine Aussage darüber getroffen werden, ob es während des Aufenthalts zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes, zu sogenannten „progressive strokes“, gekommen war.

In einer 2003 publizierten Studie⁴⁹ wurden PatientInnen mit subkortikalem Infarkt bezüglich des Vorliegens einer SVD miteinander verglichen. Limitationen dieser Studie sind unter anderem die Verwendung der TOAST-Klassifikation zur Typisierung von ischämischen Schlaganfällen und die fehlende Definition für Kardioembolie-Quellen. Nichtsdestotrotz liefert sie einige interessante Aspekte. In Bezug auf die Schweregrad-Skalen berichten die AutorInnen sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung von einem signifikant höheren Wert der NIHSS und mRS bei PatientInnen ohne SVD.

Unter den PatientInnen der vorliegenden Studie gab es zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle bezüglich des Schlaganfall-Schweregrads keinen signifikanten Unterschied. Zwischen PatientInnen mit und ohne Atherothrombose-Quelle wurde jedoch sehr wohl ein signifikant höherer NIHSS-Score bei Entlassung unter jenen mit diesen Risikofaktoren erhoben ($p=0,007$). Das spricht dafür, dass PatientInnen mit Atherothrombose-Quelle bei Entlassung häufiger eine schwerere Residualsymptomatik aufwiesen als PatientInnen ohne diese Pathologien. Es wäre von Interesse gewesen, diese Ergebnisse von RSSI-PatientInnen mit Atherothrombose-Quelle zu vergleichen mit solchen von PatientInnen mit kortikalem Schlaganfall. Leider konnten diesbezüglich jedoch keine relevanten Publikationen gefunden werden.

Zeitspanne vom Symptombeginn bis zum Eintreffen im Krankenhaus

Die Zeit vom Beginn der Symptome bis zum Eintreffen im Krankenhaus wurde untersucht, da wie bereits erwähnt die Meinung weit verbreitet ist, dass sich RSSIs mit meist milderem

Symptomen präsentieren als kortikale Schlaganfälle. Wenn dem so wäre, dann würde man davon ausgehen, dass die untersuchte Zeitspanne bei PatientInnen mit RSSI länger ist als die in der Vergleichsgruppe. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit publizierten Daten anderer Studien war jedoch leider nicht möglich, da keine relevante Literatur in diesem Zusammenhang gefunden werden konnte.

Zwischen jenen mit und ohne ATE-Quelle lag kein signifikanter Unterschied bezüglich dieser Zeitspanne vor. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass sich diese beiden Gruppen nicht wesentlich bezüglich des Schlaganfall-Schweregrads voneinander unterscheiden und deshalb die Zeitspanne bis zum Aufsuchen des Krankenhauses in beiden Gruppen annähernd gleich war.

Vaskuläre Risikofaktoren, Begleit- und Vorerkrankungen

In Tabelle 32 und Tabelle 33 sind einige Studien zusammenfassend aufgelistet, welche sich mit der Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren bzw. Vor- und Begleiterkrankungen bei PatientInnen mit RSSI / SI beschäftigten. Die Studienergebnisse zum Thema *Medikation* werden in Tabelle 34 dargestellt.

Studienergebnisse zu vaskulären Risikofaktoren bei subkortikalen Infarkten						
Studie	Art. Hypertension (%)	Hyperlipidämie (%)	Nikotinabusus / St. p. Abusus (%)	Diabetes mellitus (%)	VHF (%)	KHK (%)
Nachbaur	RSSI: 85	RSSI: 59	RSSI: 30/7	RSSI: 28	RSSI: 13	RSSI: 14
Del Bene et al. ⁴⁸	SI: 73	SI: 38 *	SI: 45/k. A.	SI: 12	SI: 6	SI: 10
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 52	k. A.	k. A.	SI: 16	SI: 3	SI: 12
Jackson et al. ⁹	SI: 42	k. A.	SI: 42/k. A.	SI: 13	k. A.	SI: 20
Jackson et al. ^{9**}	SI: 52	k. A.	SI: 42/k. A.	SI: 17	k. A.	SI: 25
Jackson et al. ⁶	SI: 48	k. A.	SI: 39/k. A.	SI: 13	SI: 12	SI: 20
Jackson et al. ¹⁰	SI: 54	***	k. A.	SI: 20	k. A.	k. A.
Mead et al. ⁵⁰	SI: 34	k. A.	SI: 43/32	SI: 12	SI: 4	SI: 20

Tabelle 32: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von vaskulären Risikofaktoren bei PatientInnen mit RSSI / SI; *Gewertet ab einem Cholesterinwert >5 mmol/L; **Erweiterte Metaanalyse; *RR: 0,75 / CI: 0,58-0,97; St. p.=Status post; VHF=Vorhofflimmern; KHK=Koronare Herzkrankheit; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; SI=subkortikaler Infarkt; RR=relatives Risiko; CI=Konfidenzintervall; k. A.=keine Angabe(n)**

Studienergebnisse zu Vor- und Begleiterkrankungen bei subkortikalen Infarkten				
Studie	Fallzahl (n) *	pAVK (%)	NINS (%)	Stattgehabte/r TIA / Schlaganfall (%)
Nachbaur	RSSI: 340	RSSI: 8	RSSI: 16	RSSI: k. A./ 22
Del Bene et al. ⁴⁸	SI: 195	SI: 7	k. A.	SI: 14/10
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 67	SI: 3	k. A.	SI: 8/3
Jackson et al. ⁹	SI: 1062	k. A.	k. A.	SI: 14/k. A.
Jackson et al. ⁹ **	SI: k. A.	k. A.	k. A.	SI: 14/k. A.
Jackson et al. ⁶	SI: 282	k. A.	k. A.	SI: 17/k. A.
Mead et al. ⁵⁰	SI: 259	k. A.	k. A.	SI: 14/k. A.

Tabelle 33: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von Vor- und Begleiterkrankungen bei PatientInnen mit RSSI / SI; *Anzahl bezieht sich auf die gesamte Studienkohorte; **Erweiterte Metaanalyse; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; SI=subkortikaler Infarkt; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA=Transitorische Ischämische Attacke; NINS= Niereninsuffizienz; k. A.=keine Angabe(n)

Studienergebnisse zur Medikamenteneinnahme bei subkortikalen Infarkten							
Medikament	A / E	Nachbaur				Baumgartner et al. ⁴⁹	
		RSSI	Non-ATE-Quelle	ATE-Quelle	Chi ² -Test: Asymptotische Signifikanz (p-Wert)	SVD	Non-SVD
TFH	A	31	31	30	0,848	-	-
	E	90	98	60	0,000	-	-
Aspirin	A	-	-	-	-	17	36
	E	-	-	-	-	89	61
Dipyramidole	E	-	-	-	-	31	15
Statine	A	19	17	27	0,065	-	-
	E	58	57	61	0,628	-	-
Anti-hypertensiva	A	56	52	68	0,023	-	-
	E	80	78	86	0,148	-	-
OAK	A	7	2	25	0,000	1	6
	E	11	2	42	0,000	3	26

Tabelle 34: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Einnahmehäufigkeit von Medikamenten bei PatientInnen mit subkortikalem Infarkt; TFH=Thrombozytenfunktionshemmer; OAK=orales Antikoagulans; SVD=Small Vessel Disease; ATE=Atherothrombembolie; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct

Unter den vaskulären Risikofaktoren ist besonders auffällig, dass von allen untersuchten PatientInnen 85% (n=228) einen art. Hypertonus aufwiesen. Bei Aufnahme nahmen 56% (n=161) aller PatientInnen ein Antihypertensivum ein, bei Entlassung waren es 80% (n=270) und damit annähernd so viele wie HypertonikerInnen identifiziert werden konnten.

Folgende Graphik veranschaulicht, dass sowohl art. Hypertension als auch DM sehr häufig unter den RSSI-PatientInnen der vorliegenden Studie im Vergleich zu den anderen angeführten auftraten.

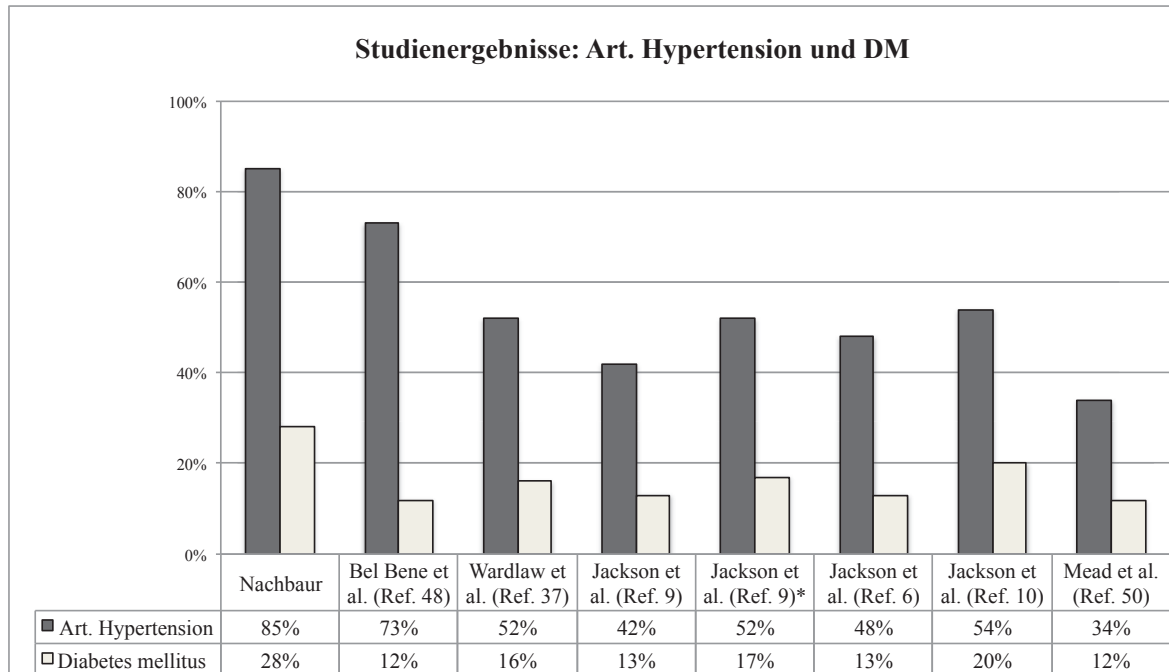


Abbildung 11: Vergleich von Studienergebnissen bezogen auf die Häufigkeit von art. Hypertension und Diabetes mellitus (DM) bei PatientInnen mit RSSI / SI; *Erweiterte Metaanalyse; RSSI=Recent Small Subcortical Infarkt; SI=subkortikaler Infarkt

Die Ergebnisse bezogen auf die Häufigkeit von art. Hypertonie schwanken zwischen 34% und 73%.^{6, 9, 10, 37, 48, 50} Im Vergleich handelt es sich in der PatientInnengruppe der vorliegenden Studie mit 85% (n=288) um einen außergewöhnlich hohen Prozentsatz an HypertonikerInnen. Diese Prozentzahl stützt sich auf Informationen und Daten aus MEDOCS. Sie setzt sich aus PatientInnen zusammen, bei denen durch Anamnese, Untersuchungen oder entsprechende Medikation ein Bluthochdruck diagnostiziert worden war. In der Dokumentation wurde nicht unterschieden zwischen einer art. Hypertonie, die bereits vor dem Schlaganfall bekannt gewesen war und einer, welche im Rahmen des Krankenhausaufenthalts diagnostiziert worden war. Die Anzahl der medikamentös therapierten PatientInnen bei Aufnahme lässt darauf schließen, dass bei etwa ebenso vielen bereits vor dem Schlaganfall ein bekannter relevanter Bluthochdruck vorgelegen war. Diese 56% (n=161) sind, obwohl immer noch sehr hoch, vergleichbar mit den Ergebnissen der anderen angeführten Studien. Die Tatsache, dass die Zahl der rezeptierten Antihypertensiva zwischen Aufnahme und Entlassung um 43% anstieg, lässt vermuten,

dass an der Universitätsklinik für Neurologie Graz sowohl die Diagnose als auch die Therapie des Bluthochdrucks forciert bei hospitalisierten Schlaganfall-PatientInnen gestellt bzw. indiziert wurde.

Diabetes mellitus fand sich bei 28% (n=96) aller PatientInnen der Kohorte in ihrer Diagnoseliste wieder. In den zu diesem Thema in Tabelle 32 erwähnten Studien wurde von einer geringeren Häufigkeit an DiabetikerInnen berichtet, sowohl unter den PatientInnen mit subkortikalem als auch unter jenen mit kortikalem Schlaganfall. In diesen lag die Rate an PatientInnen mit SI und DM zwischen 12% und 20%^{6, 9, 10, 37, 48, 50} und die Häufigkeit von PatientInnen mit kortikalem Schlaganfall und DM zwischen 9% und 20%^{6, 9, 10, 37}.

Durch die Erhebungen ging jedoch nicht klar hervor, ob es sich bei den 28% dieser Kohorte um einen medikamentös therapiebedürftigen DM handelte.

Es konnten mit Hilfe der zu Verfügung stehenden Daten unter allen PatientInnen 59% (n=202) mit Hyperlipidämie identifiziert werden. Damit ist dieser Wert um einiges höher als jener in der Studie von Del Bene et al.⁴⁸, in welcher eine Hypercholesterinämie in 38% der Fälle auftrat. Diese wurde ab einem Cholesterinwert >5 mmol/l gewertet. Dazu muss gesagt werden, dass die Erhebung der vorliegenden Studie sowohl eine Hypercholesterinämie als auch eine Hypertriglyzeridämie in diesen Parameter miteinschloss. Zum Aufnahmezeitpunkt war das Gesamtcholesterin von 47% (n=155) der PatientInnen erhöht (≥ 200 mg/dl), im Durchschnitt betrug es 200 mg/dl. Die Tatsachen, dass einerseits PatientInnen mit ATE-Quelle bei Aufnahme in 27% (n=18) und jene ohne ATE-Quelle lediglich in 17% (n=37) der Fälle Statine einnahmen und andererseits die beiden Gruppen zum Entlassungszeitpunkt in etwa gleich häufig Blutfett-senkende Medikamente erhielten, lassen vermuten, dass PatientInnen ohne ATE-Quelle vor dem Krankenhausaufenthalt zu selten Blutfett-senkend therapiert worden waren. Dafür spricht, dass bei Entlassung unter den beiden Gruppen etwa derselbe Prozentsatz Statine einnahm und daher die Annahme nahe liegt, dass sowohl vor als auch nach dem Aufenthalt gleich viele PatientInnen eine Hyperlipidämie aufwiesen. Trotz des Unterschieds in der Häufigkeit der Statin-Einnahme bei Aufnahme zwischen PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle handelte es sich, wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, um kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,065$).

Im untersuchten Studienkollektiv gab es unterdurchschnittlich wenige RaucherInnen. 30% (n=101) gaben an, zum Zeitpunkt der Aufnahme geraucht zu haben und 7% (n=23), dass sie zum selben Zeitpunkt bereits mit dem Rauchen aufgehört hatten. In den in Tabelle 32 angeführten Studien lag die Anzahl rauchender PatientInnen mit SI zumeist über 40%. Allerdings kann angenommen werden, dass der Parameter *Rauchen* nicht Thema jedes Aufnahmegesprächs ist und dieser nicht regelmäßig als Diagnose im Krankenhausinformationssystem dokumentiert wird, daher gibt es vermutlich vor allem bei den ehemaligen RaucherInnen eine gewisse Dunkelziffer. Auch wurden die Zeitdauer der Nikotinkarenz und die Zeitspanne der Exposition in der vorliegenden Studie nicht systematisch erhoben.

Zwei Publikationen^{6, 9} zeigen, dass PatientInnen mit kortikalem Insult signifikant häufiger eine Koronare Herzkrankheit aufweisen als jene mit subkortikalem Schlaganfall. Die Angaben über die Häufigkeit von KHK bei PatientInnen mit SI schwanken in den beschriebenen Studien zwischen 10% und 25%^{6, 9, 37, 48, 50} und bei PatientInnen mit kortikalem Schlaganfall zwischen 22% und 28%^{6, 9, 37}. Bei lediglich zwei Studien^{37, 48}, beide mit geringer Fallzahl (n³⁷=67, n⁴⁸=195), betrug die KHK-Rate bei SI-PatientInnen unter 20%. In der vorliegenden Studienkohorte kam diese Erkrankung mit einer Häufigkeit von 14% (n=47) vor. Damit handelt es sich um einen vergleichsweise geringen Prozentsatz.

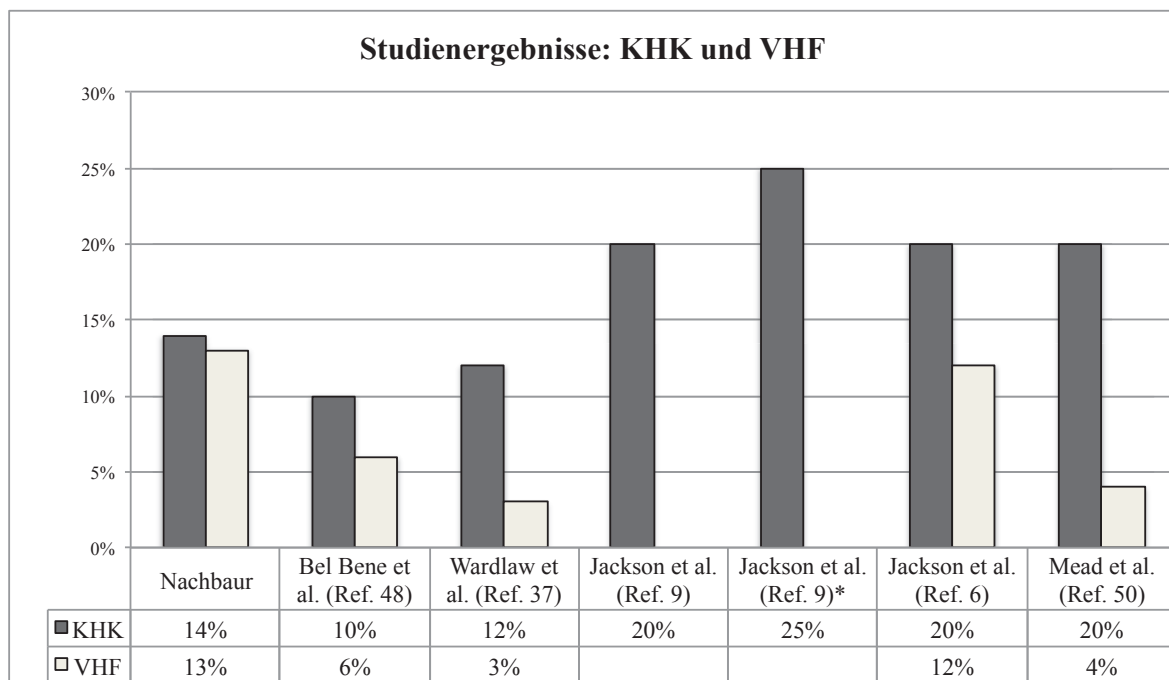


Abbildung 12: Vergleich von Studienergebnissen bezogen auf die Häufigkeit von Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Vorhofflimmern (VHF) bei PatientInnen mit RSSI / SI; *Erweiterte Metaanalyse; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; SI=subkortikaler Infarkt

In der vorliegenden Studie waren PatientInnen mit ATE-Risiko sehr viel häufiger von KHK betroffen, nämlich in 21% (n=16) der Fälle. Demgegenüber wiesen PatientInnen ohne ATE-Risiko in 12% (n=31) der Fälle eine KHK auf. Diese signifikante Differenz (p=0,044) spiegelt die Tatsache wider, dass PatientInnen mit ATE-Quelle häufiger an KHK leiden, da diese auch eine Form von Gefäßverkalkung darstellt.

Baumgartner et al.⁴⁹ berichten ebenfalls von einem signifikanten Unterschied bezüglich der KHK-Häufigkeit in ihrer Studienkohorte. Unter den PatientInnen ohne SVD wiesen 35% eine KHK auf und unter jenen mit SVD waren es lediglich 9%. Dieses Ergebnis lässt sich auch dadurch erklären, dass PatientInnen ohne SVD häufiger an ATE-Quellen leiden und demzufolge auch häufiger an einer KHK.

Die Datenlage zur Häufigkeit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in diesem Kontext ist dünn. Wardlaw et al.³⁷ berichten von einer 3%igen Häufigkeit unter PatientInnen mit SI und von einer 6%igen unter jenen mit kortikalem Infarkt. In der Studie von Del Bene et al.⁴⁸ wurden 7% aller SI-PatientInnen mit einer pAVK identifiziert. Da es sich jedoch bei beiden angeführten Studien um relativ geringe PatientInnenfallzahlen (n³⁷=67, n⁴⁸=195) handelt, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt.

Unter den in der vorliegenden Studie retrospektiv Untersuchten fanden sich 8% (n=26) mit der Diagnose *pAVK*. PatientInnen mit und ohne ATE-Quelle waren in etwa gleich häufig davon betroffen.

Auch in der bereits erwähnten Studie von Baumgartner et al.⁴⁹ zeigte sich bezüglich dieser Variable kein signifikanter Unterschied zwischen SI-PatientInnen mit und ohne SVD.

16% (n=55) der vorliegenden Kohorte wies eine Niereninsuffizienz auf. PatientInnen mit ATE-Quelle waren signifikant häufiger davon betroffen (p=0,022), nämlich in 25% (n=19) der Fälle, im Vergleich dazu waren es 14% (n=36) der PatientInnen ohne ATE-Quelle. 59% der Untersuchten wiesen pathologische Nierenwerte auf. Das Vorliegen eines atherothrombembolischen Risikos war allerdings mit keinem signifikanten Unterschied in Bezug auf die erhobenen Laborwerte (Kreatinin, GFR) verbunden. Da dieser Parameter in keiner der bereits zitierten Studien erhoben wurde, ist ein Vergleich nicht möglich.

Viele Studien berichten über die Häufigkeit von vorangegangenen Transitorisch Ischämischen Attacken. Diese lag für PatientInnen mit SI zwischen 8% und 17%^{6, 9, 37, 48, 50} und für PatientInnen mit kortikalem Infarkt zwischen 16% und 18%^{6, 9}. Die Datenerhebung

der vorliegenden Studie erfasste jedoch nicht vorangegangene TIA, sondern stattgehabte Schlaganfälle. Letztere kamen in 22% (n=74) der Gesamtkohorte und damit sehr häufig vor. Del Bene et al.⁴⁸ schreiben diesbezüglich von einer 10%igen und Wardlaw et al.³⁷ von einer lediglich 3%igen Häufigkeit unter allen PatientInnen mit SI.

In der vorliegenden Studie wiesen PatientInnen mit ATE-Quelle in etwa 30% (n=23) der Fälle einen früheren Schlaganfall auf, wohingegen nur 19% (n=51) der PatientInnen ohne ATE-Quelle davon betroffen waren, dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,050).

Laut Baumgartner et al.⁴⁹ hatten 10% der PatientInnen mit SI und dem Vorliegen einer SVD bereits eine TIA in der Vergangenheit erlitten. In der SI-Vergleichsgruppe ohne SVD waren es 25%, dieser Unterschied galt als signifikant.

Vorhofflimmern zählt zu den Kardioembolie-Quellen und Studienergebnisse^{6, 10, 37} besagen, dass es signifikant häufiger bei PatientInnen mit kortikalen Schlaganfällen vorkommt. In dieser Arbeit konnte die Diagnose bei 13% (n=44) der PatientInnen gestellt werden. In der Studie von Jackson et al.⁶ handelte es sich um 12% der PatientInnen mit SI und um 27% mit kortikalem Infarkt, bei denen ein Vorhofflimmern nachgewiesen wurde. Damit sind die Ergebnisse dieser beiden angeführten Studien einander sehr ähnlich. In anderen Studien mit geringerer PatientInnenfallzahl war der Anteil an SI-PatientInnen mit VHF deutlich kleiner und lag bei 3%³⁷, 4%⁵⁰ und 6%⁴⁸. In Abbildung 12 werden diese Studienergebnisse graphisch dargestellt.

An dieser Stelle soll auch auf die Einnahme von oralen Antikoagulanzen, die zur Therapie bei VHF eingesetzt werden, eingegangen werden. Bei Aufnahme wurden OAK in 7% (n=21) der Fälle eingenommen und bei Entlassung erhöhte sich die Zahl auf 11% (n=36). Unter den PatientInnen mit ATE-Quelle stieg der Prozentsatz in selbiger Zeitspanne von 25 (n=17) auf 42 (n=32) und unter jenen ohne ATE-Quelle waren es zu beiden Zeitpunkten unter 2%. Der Grund dieses signifikanten Unterschieds ist, dass PatientInnen mit VHF zur Kardioembolie-Risikogruppe zählen und VHF mit OAK therapiert wird.

Die Studie von Baumgartner et al.⁴⁹ untersuchte Ähnliches. Eine Therapie mit OAK wurde zu Beginn 6% der PatientInnen ohne SVD und bei Entlassung 26% verordnet. Wohingegen der Anteil von PatientInnen mit SVD, welche OAK einnahmen, zwischen Aufnahme und Entlassung von 1% auf 3% nur geringfügig anstieg. Hierbei handelte es sich um einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen.

Zusammenfassend heißt das, dass die typischen Gefäßrisikofaktoren des RSSI, nämlich art. Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie bei den 340 untersuchten PatientInnen sehr häufig auftraten – und zwar noch häufiger, als dies die aktuellen publizierten Daten zu diesen Parametern hätten erwarten lassen.

Die Kohorte ist bezüglich der Häufigkeit von Risikofaktoren, welche mit kortikalen Schlaganfällen (KHK und VHF) assoziiert werden, vergleichbar mit den in Tabelle 32 beschriebenen Studienergebnissen.

Kardioembolie- und Atherothrombose-Quelle

Wie verhält es sich nun mit den atherothrombembolischen Risikofaktoren? Kommen diese wie beschrieben in maximal 15% der Fälle für die Entstehung eines RSSI in Frage?

Um dies für die vorliegende Kohorte beantworten zu können, wurden alle in der A-S-C-O-Klassifikation beschriebenen Pathologien zu einem Parameter summiert. Daraus ergab sich, dass 15% (n=50) der PatientInnen mindestens eine Kardioembolie-Quelle aufwiesen. Atherothrombose-Quellen traten seltener auf, es waren 9% (n=31) der PatientInnen davon betroffen. Dieser Prozentsatz entspricht jenem der Häufigkeit von ipsilateralen Stenosen, da dieser Parameter als einziger von den Atherothrombose-Kriterien erhoben wurde – allerdings mit dem Unterschied, dass es sich um ipsilaterale Stenosen >50% handelte und nicht um >70%ige Stenosen wie in der A-S-C-O-Klassifikation angegeben. Bei 23% (n=77) aller PatientInnen lag mindestens eine der beiden soeben genannten Quellen für einen Schlaganfall vor.

Tabelle 35 wurde bereits in einem früheren Kapitel dargestellt, mit dem Unterschied, dass nun auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie darin enthalten sind. Sie veranschaulicht, dass das Ergebnis zu ipsilateralen Stenosen bzw. zu Atherothrombose-Quellen im Vergleich mit den angeführten Studien im Mittelfeld liegt. Die prozentuellen Häufigkeiten für ipsilaterale Stenosen schwankten unter PatientInnen mit SI zwischen 4% und 11%^{6, 9, 37, 48, 50, 51}. Zu beachten ist, dass sich die Zahlen auf verschiedene prozentuelle Gefäßlumen-Einengungen beziehen. Die äußerst hohe Rate an Atherothrombose-Quellen in der Studie von Baumgartner et al.⁴⁹ kann evtl. dadurch erklärt werden, dass das Vorhandensein von Plaques (>4 mm) und mobilen Thromben in der Aorta in die Berechnung miteingeflossen ist. Es handelte sich um etwa 6% der Studienkohorte, bei welchen ebendiese Pathologien vorlagen.

Studienergebnisse zu ATE-Quellen bei SI und KI					
Studie	Fallzahl (n)	ATE-Quelle (%)	Kardioembolie-Quelle (%)	Atherothrombose-Quelle (%)	Ipsilaterale Stenose (%)
Nachbaur	RSSI: 340	RSSI: 23	RSSI: 15	RSSI: 9	RSSI: 9 (>50%)
Del Bene et al. ⁴⁸	SI: 195	SI: 9 °	k. A.	k. A.	SI: 4 (>50%)
Wardlaw et al. ³⁷	SI: 67 KI: 67	k. A.	k. A.	k. A.	SI: 10 KI: 19 (>50%)
Jackson et al. ⁹	SI: 1062 KI: 1813	k. A.	* SI: 8 KI: 22	k. A.	SI: 6 KI: 22 (>70%)
Jackson et al. ⁹ erweiterte Metaanalyse	k. A.	k. A.	* SI: 12 KI: 26	k. A.	SI: 9 KI: 26 (>70%)
Jackson et al. ⁶	SI: 282 KI: 527	k. A.	k. A.	k. A.	SI: 5 KI: 18 (>70%)
Baumgartner et al. ⁴⁹ ****	SI: 244	SI: 32	* SI: 11	SI: 23	k. A.
Mead et al. ⁵⁰	SI: 259	k. A.	k. A.	k. A.	SI: 11 (>60%)
Kazui et al. ⁵¹	SI: 60	k. A.	SI: 27 ***	k. A.	SI: 4 (>60%)
Gan et al. ⁵²	SI: 195	SI: 25 **	SI: 5 °°°	SI: 9 °°	k. A.

Tabelle 35: Vergleich von Studienergebnissen bezüglich der Häufigkeit von ipsilateralen Stenosen, Atherothrombose-, Kardioembolie- und ATE-Quellen bei PatientInnen mit subkortikalem (SI) und kortikalem Infarkt (KI); *Keine Angabe zur Definition der Kardioembolie-Quelle; **Darunter zusammengefasst sind alle anderen Ursachen für SI außer „Small Vessel Disease“; *Definition der Kardioembolie-Quelle inkludiert das alleinige Vorkommen eines persistierenden Foramen ovale, Carotisstenose >60%; ****Studie verwendet TOAST-Klassifikation; °Vorhofflimmern und ipsilaterale Carotisstenose; °°Inkludiert PatientInnen mit intra- oder extrakranieller Stenose >60%; °°°Inkludiert: Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen, intrakardiale Thromben, Kardiomyopathie, Myokardinfarkt (<6 Monate), Endokarditis, atriales Myxom und pulmonale Venenthrombosen; SI=subkortikaler Infarkt; KI=kortikaler Infarkt; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; k. A.=keine Angabe**

Ein Studienvergleich bezogen auf die Kardioembolie-Quelle ist auf Grund der unterschiedlichen Definitionen derselben nur schwer möglich. Zwei Publikationen, in welchen keine Definition für Kardioembolie-Risikofaktoren angeführt wurde, berichten diesbezüglich von Werten zwischen 8% und 12%^{9, 49} unter PatientInnen mit SI. Gan et al.⁵² gaben hingegen eine sehr genaue Definition an und kamen zu dem Ergebnis, dass bei 5% aller SI-PatientInnen ein kardioembolischer Risikofaktor vorlag. Kazui et al.⁵¹ wählten

eine weniger stringente Definition für Kardioembolie-Quellen, was einen sehr hohen Prozentsatz von 27 zur Folge hatte.

Die Gegenüberstellung der Studien bezüglich der Häufigkeit von ATE-Quellen ist noch komplizierter und der Aussagewert ist noch eingeschränkter als bei den beiden einzelnen Risikoquellen. Del Bene et al.⁴⁸ berichten von einer 9%igen Häufigkeit unter SI-PatientInnen mit VHF und / oder ipsilateraler Carotisstenose (>50%). Gan et al.⁵² gaben an, dass bei 25% aller SI-PatientInnen dem Schlaganfall eine andere Ursache als SVD zugrunde lag. Darunter fanden sich jedoch nicht nur ATE-Quellen, sondern auch *kryptogene* und *andere* Ursachen wie Gefäßwand-Dissektion oder fibromuskuläre Dysplasie. Der hohe Anteil von 32% in der Studie von Baumgartner et al.⁴⁹ lag wahrscheinlich an der bereits erwähnten sehr hohen Atherothrombose-Quelle von 23%.

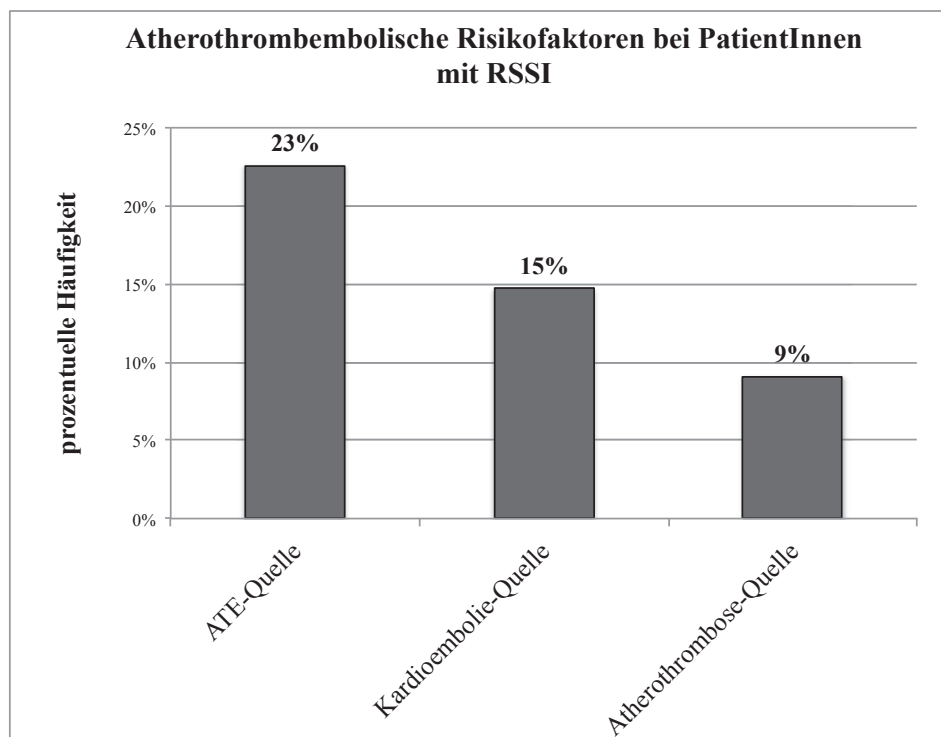


Abbildung 13: Prozentuelle Häufigkeiten von ATE-Quellen unter den PatientInnen der vorliegenden Studie; RSSI=Recent Small Subcortical Infarct; ATE=Atherothrombembolie

Das Säulendiagramm in Abbildung 13 zeigt die prozentuellen Häufigkeiten von ATE-Quellen der vorliegenden Studienkohorte im Überblick. Diese Studienergebnisse unterstützen Untersuchungen, die zeigen konnten, dass maximal 15% aller PatientInnen mit RSSI eine Atherothrombose-Quelle und maximal 15% eine Kardioembolie-Quelle aufweisen. Die Tatsache, dass bei 23% (n=77) aller PatientInnen mindestens eine ATE-

Quelle nachgewiesen werden konnte, heißt nicht gleichzeitig, dass 23% der RSSIs durch eine Atherothrombembolie verursacht wurden. Obwohl die dokumentierten ipsilateralen Stenosen durch ihre Lokalisation in einem möglichen Zusammenhang mit den in der MRT dargestellten Läsionen gestanden haben konnten, ist nicht bewiesen, dass es sich dabei jeweils auch um den ursächlichen Mechanismus des Schlaganfalls handelte. Ebenso verhält es sich bei den Kardioembolie-Quellen. Denn die alleinige Tatsache, dass ein kardioembolischer Risikofaktor vorlag, heißt nicht zwingend, dass dieser den Infarkt verursacht hat.

Welche die tatsächlich zugrunde liegenden Ursachen des RSSI sind, bleibt damit leider weiterhin unklar. Aus den Ergebnissen kann jedoch abgeleitet werden, dass mehrere konkurrierende Mechanismen in der Entstehung von rezente kleinen subkortikalen Infarkten eine Rolle spielen.

Für den klinischen Alltag bedeutet das, dass bei PatientInnen mit RSSI in der Bildgebung jedenfalls auch eine Abklärung bezüglich möglicher ATE-Quellen durchgeführt werden sollte. Bei etwa einem Fünftel der PatientInnen mit RSSI könnten Risikofaktoren wie VHF oder ipsilaterale Carotisstenosen als Auslöser des Schlaganfalls in Frage kommen. Hingegen können Zeichen einer chronischen Mikroangiopathie in der MRT wie die Darstellung von WMHs oder Mikroblutungen eventuell Hinweis für einen RSSI auf Boden einer SVD sein. Diese Differenzierung in Bezug auf den ursächlichen Mechanismus hat letztendlich möglicherweise Auswirkungen auf die optimale Behandlung des RSSI. Über den Effekt verschiedener Therapien bei RSSI-PatientInnen ist bis dato jedoch noch wenig bekannt. Es werden weitere Studien notwendig sein, um dieses Kapitel des rezente kleinen subkortikalen Schlaganfalls zu beleuchten.

8 Literatur

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology* 2013;12(8):822-838.
2. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2009;27(5):502-508.
3. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May;19(5):604-607.
4. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. prognosis. *Scottish medical journal* 1957 May;2(5):200-215.
5. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-870.
6. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lewis SC, Sudlow CL. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: A prospective, hospital-based study. *Stroke* 2009 Dec;40(12):3679-3684.
7. Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005 Nov;128(Pt 11):2507-2517.
8. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005 May;76(5):617-619.
9. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, Anderson CS, Hankey GJ, Jamrozik K, Appelros P, et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: Evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke* 2010 Apr;41(4):624-629.
10. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different?: A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005 Apr;36(4):891-901.
11. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Munoz Maniega S, Farrall A, Sudlow C, Dennis M, Dhillon B. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Annals of Neurology* 2009 Feb;65(2):194-202.
12. Dechambre A. Mémoire sur la curabilité du ramollissement cérébral. *Gazette Médicale* 1838;(6):305-314.

13. Durand-Fardel M. *Traité du ramollissement du cerveau*. Baillière; 1843.
14. Marie P. *Des foyers lacunaires de désintégration et de différents autres états cavitaires du cerveau*. Félix Alcan; 1901.
15. Ferrand J. *Essai sur l'hémiplégie des vieillards: Les lacunes de désintégration cérébrale. avec 8 planches*. J. Rousset; 1902.
16. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965 Aug;15:774-784.
17. Lindgren A, Staaf G, Geijer B, Brockstedt S, Stahlberg F, Holtas S, Norrving B. Clinical lacunar syndromes as predictors of lacunar infarcts. A comparison of acute clinical lacunar syndromes and findings on diffusion-weighted MRI. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000 Feb;101(2):128-134.
18. Ringelstein EB, Nabavi DG. Klinische Differentialdiagnosen. In: Diener HC, Allenberg JR, editors. *Schlaganfall*. Thieme; 2004.
19. Caplan L. Pathology: Mechanisms of cerebrovascular damage to brain tissue. In: *Caplan's stroke: A clinical approach*. Elsevier Health Sciences; 2009.
20. Schlaganfall: Zahlen und Fakten [Internet] [accessed 2013 28.8.]. Available from: <http://www.oegsf.at/aerzte/index.php?page=zahlen-und-fakten-2>.
21. Herold G. Arterielle Verschlusskrankheit (AVK) der Hirnarterien und Schlaganfall. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2011.
22. Caplan L. Anatomy: Common anatomic sites of vascular and brain lesions. In: *Caplan's stroke: A clinical approach*. Elsevier Health Sciences; 2009.
23. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 1982 Aug;32(8):871-876.
24. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke* 1993 May;24(5):652-656.
25. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007 Jul;78(7):702-706.
26. Caplan L. Penetrating and branch: Artery disease. In: *Caplan's stroke: A clinical approach*. Elsevier Health Sciences; 2009.
27. Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, Longley WA, Saling MM. The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain* 1991 Feb;114(Pt 1A):51-70.
28. Caplan L. Large artery occlusive disease of the anterior circulation. In: *Caplan's stroke: A clinical approach*. Elsevier Health Sciences; 2009.
29. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: The oxfordshire community stroke project. *Stroke* 1987 May;18(3):545-551.

30. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* 1991 Nov;22(11):1374-1378.
31. Caplan L. *Caplan's stroke: A clinical approach*. Elsevier Health Sciences; 2009.
32. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Should computed tomography appearance of lacunar stroke influence patient management? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1999 Nov;67(5):682-684.
33. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993 Jan;24(1):35-41.
34. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, McCreary CR, Goyal M, Frayne R, Demchuk AM, Coutts SB, Smith EE. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke* 2012 Jul;43(7):1837-1842.
35. Potter G, Doubal F, Jackson C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2010;29(4):395-402.
36. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet* 1991;337(8756):1521-1526.
37. Wardlaw JM, Doubal FN, Eadie E, Chappell F, Shuler K, Cvorovic V. Little association between intracranial arterial stenosis and lacunar stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2011;31(1):12-18.
38. Lipohyalinose [Internet] [accessed 2013 29.8.]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Lipohyalinose>.
39. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathologica* 1968 Dec;12(1):1-15.
40. Gustafsson F. Hypertensive arteriolar necrosis revisited. *Blood Pressure* 1997 Mar;6(2):71-77.
41. Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003 Mar;34(3):806-812.
42. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging* 2009 Mar;30(3):337-352.
43. Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke* 2000 Jul;31(7):1646-1650.

44. Bousser M, Tournier-Lasserre E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: From stroke to vessel wall physiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001;70(3):285-287.
45. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, Bousser MG, Heutink P, Miner JH, Tournier-Lasserre E. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *New England Journal of Medicine* 2006;354(14):1489-1496.
46. Reitz C, Berger K, de Maat MP, Stoll M, Friedrichs F, Kardys I, Witteman JC, Breteler MM. CRP gene haplotypes, serum CRP, and cerebral small-vessel disease: The rotterdam scan study and the MEMO study. *Stroke* 2007 Aug;38(8):2356-2359.
47. Van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: The rotterdam scan study. *Circulation* 2005 Aug;112(6):900-905.
48. Del Bene A, Makin SD, Doubal FN, Inzitari D, Wardlaw JM. Variation in risk factors for recent small subcortical infarcts with infarct size, shape, and location. *Stroke* 2013;44(11):3000-3006.
49. Baumgartner RW, Sidler C, Mosso M, Georgiadis D. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease. *Stroke* 2003 Mar;34(3):653-659.
50. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischaemic stroke: Innocent bystanders? *Journal of Neurology* 2002 Mar;249(3):266-271.
51. Kazui S, Levi CR, Jones EF, Quang L, Calafiore P, Donnan GA. Lacunar stroke: Transoesophageal echocardiographic factors influencing long-term prognosis. *Cerebrovascular Diseases* 2001;12(4):325-330.
52. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: The northern manhattan stroke study experience. *Neurology* 1997 May;48(5):1204-1211.
53. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart Association/American stroke association. *Stroke* 2013 Mar;44(3):870-947.
54. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e601S-e636S.
55. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare

professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 Jul;45(7):2160-2236.

56. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *New England Journal of Medicine* 2012 Aug;367(9):817-825.
57. Mayberg MR. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1991;266(23):3289.
58. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991 Aug;325(7):445-453.
59. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998 May;351(9113):1379-1387.
60. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991 May;337(8752):1235-1243.
61. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). Rationale and design. Steering committee. *European Journal of Vascular Surgery* 1994 Nov;8(6):703-710.
62. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Oct;4(4):CD001923.
63. Eppinger S. MRT basierte morphologische Charakterisierung kleiner rezenter subkortikaler Infarkte. Diplomarbeit. Graz: Universitätsklinik für Neurologie; 2014.
64. Herold G. Arterielle Hypertonie. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2011.
65. Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, Fujishima M. Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 1999 Jan;52(1):29-33.