

Aus dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Dichgans

Bedeutung der Topographie bei subkortikalen Hirnfarkten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Melanie Elisabeth Achmüller

aus
Weilheim i. OB

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marco Düring

Mitberichterstatter: apl. Prof. Dr. Christian Opherk

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. Ruth Adam, PhD

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2021

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Patientenkohorte	3
2.1. Datensatz aus der SPS3-Studie	3
2.2. Eigenschaften und Daten der Patienten.....	4
3. Methoden.....	6
3.1. Bilddatenanalyse	6
3.1.1. Sortierung und Aufbereitung der relevanten Bilddaten.....	6
3.1.2. Bewertung der Infarkttopographie und Einteilung in verschiedene Topographie- gruppen	7
3.2. Statistische Auswertung.....	10
3.2.1. Variablen und Endpunkte	10
3.2.2. ARWMC-Score.....	12
3.2.3. Einteilung der Infarktlokalisationen in 2 Untergruppen.....	12
3.2.4. Statistische Testverfahren	13
4. Ergebnisse	16
4.1. Topographie der subkortikalen Infarkte.....	16
4.2. Unterschiede klinischer und demographischer Daten zwischen den Infarkt-topographien ...	16
4.2.1. Gruppenvergleiche	16
4.2.2. Subgruppenvergleiche nach Kontrolle für ARWMC-Werte	19
4.2.3. Logistische Regression	20
4.2.4. Infarkttopographie und Behandlungseffekte	22
4.2.5. Subanalyse an Infarkten der Konvexitätsperforatoren	24
4.3. Unterschiede klinischer und demographischer Daten zu Infarkten anderer Ätiologien	28
4.3.1. Gruppenvergleiche	28

4.3.2. Subgruppenvergleiche nach Kontrolle für ARWMC-Werte	30
4.3.3. Logistische Regression	31
4.3.4. Behandlungseffekte in der Topographiegruppe „Kontakt“ vs. Kontrollgruppe	32
4.3.5. Subanalyse an Infarkten der Konvexitätsperforatoren	34
4.4. Unterschiede klinischer und demographischer Daten zwischen unterschiedlichen Infarktlokalisationen	37
4.4.1. Gruppenvergleiche	37
4.4.2. Logistische Regression	38
5. Diskussion.....	40
5.1. Zerebrale Mikroangiopathie und T2-Hyperintensitäten.....	40
5.2. Risikofaktoren verschiedener Schlaganfallätiologien.....	41
5.3. Infarktlokalisation	44
5.4. Behandlungseffekte.....	45
5.5. Stärken und Limitationen dieser Arbeit	46
6. Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis.....	49
Eidesstattliche Versicherung.....	55

1. Einleitung

Subkortikale Hirninfarkte können auf dem Boden unterschiedlicher Ätiologien entstehen. Dazu zählen v.a. arterio-arterielle Thrombembolien bei Arteriosklerose, Thrombembolien kardialer Genese (z.B. bei Vorhofflimmern) und die zerebrale Mikroangiopathie. Bisher ist es in der Klinik nicht möglich, diese Ätiologien sicher zu trennen, was therapeutische Entscheidungen und die Erforschung von Schlaganfallmechanismen erschwert.

Die zerebrale Mikroangiopathie ist ein Sammelbegriff für unterschiedliche Pathologien der kleinen Gefäße (perforierende Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen), die zu akuten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen und zu chronischen Symptomen, wie z.B. kognitiven Störungen, Gangstörungen und Depression, führen können (Düring and Opherk 2018). Die häufigste Form der zerebralen Mikroangiopathien ist pathophysiologisch weitgehend ungeklärt, jedoch alters- und hypertonieassoziiert. Daneben werden auch genetische Mikroangiopathien, wie z.B. CADASIL, zu dieser Gruppe von Erkrankungen gezählt. CADASIL steht für „cerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie“ und stellt die häufigste Schlaganfallerkrankung mit monogenem Erbgang dar (Düring and Opherk 2018).

Zerebrale Mikroangiopathien sind typischerweise ursächlich für kleine subkortikale Infarkte und assoziiert mit Lakunen und T2-Hyperintensitäten in der MRT-Bildgebung (Gouw, Seewann et al. 2011, Wardlaw, Smith et al. 2013). Als Lakunen werden flüssigkeitsgefüllte Hohlräume mit einem Durchmesser von maximal 15 mm bezeichnet (Fisher 1965). Ihr Entstehungsmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt, kleine subkortikale Infarkte sind jedoch die wahrscheinlichste Ursache. Aber nicht aus jedem ischämischen Infarkt entsteht eine Lakune (Koch, McClendon et al. 2011). Kleine subkortikale Infarkte zeigen vielmehr einen heterogenen Verlauf, können nach einer gewissen Zeit in der Bildgebung ganz oder fast verschwinden oder sich sowohl zu einer T2-Hyperintensität als auch zu einer Lakune entwickeln (Wardlaw, Smith et al. 2013, Düring, Adam et al. 2019). In Studien war der Anteil an Infarkten, die sich zu Lakunen entwickelten, mit 28 % bis 94 % sehr variabel (Potter, Doubal et al. 2010, Moreau, Patel et al. 2012).

In einer Vorarbeit (Düring, Csanadi et al. 2013) konnte gezeigt werden, dass Lakunen bei CADASIL-Patienten, also Patienten mit genetisch determinierter Mikroangiopathie, ganz überwiegend (> 90 %) an der Grenze einer vorbestehenden T2-Hyperintensität („white matter hyperintensity“) auftreten. Aufgrund des jungen Erkrankungsalters können bei CADASIL-Patienten andere Infarktetiologien nahezu ausgeschlossen werden. CADASIL eröffnet damit die einzigartige Möglichkeit, Patienten mit gesicherter und isolierter Mikroangiopathie zu untersuchen. Die beschriebene Infarkttopographie am Rand einer T2-Hyperintensität könnte somit typisch für

eine mikroangiopathische Infarktgenese sein. Im besten Fall könnte man in der Klinik durch die Infarkttopologie auf die mögliche Ursache/Ätiologie schließen und die Therapie und das weitere Vorgehen dahingehend optimieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diesen Hinweis weiter zu verfolgen und möglicherweise weitere Kriterien für eine bestimmte Ätiologie zu identifizieren. Anhand eines größtmöglichen Datensatzes wurde die Topographie bei Patienten mit akutem subkortikalem Hirninfarkt aufgrund möglicher Mikroangiopathie untersucht und eine Auswertung hinsichtlich demographischer, klinischer und bildgebender Faktoren durchgeführt. Die Hauptfragestellung der Arbeit war, ob sich in Bezug zur Topographie besondere Eigenschaften oder Merkmale zeigen, mit Hilfe derer gegebenenfalls Rückschlüsse auf die Ätiologie des Infarkts gezogen werden können.

Die gezielte und präspezifizierte Hypothese der Arbeit war, dass sich die Untergruppe von Patienten mit subkortikalem Infarkt am Rand einer T2-Hyperintensität (analog zur erblichen Mikroangiopathie) in klinischen und demographischen Eigenschaften von anderen Untergruppen unterscheidet. Die Hypothese war ferner, dass diese Unterschiede einen engen Zusammenhang zwischen Topographie und Infarktätiologie unterstützen.

2. Patientenkohorte

2.1. Datensatz aus der SPS3-Studie

Für die Arbeit wurde der größte bekannte Datensatz (n=1239) von Schlaganfallpatienten mit akuten subkortikalen Infarkten und umfassender Charakterisierung (klinisch und mittels MRT-Bildgebung) herangezogen: Die SPS3-Studie. Die Daten der Studie (Benavente, White et al. 2011, Benavente, Investigators et al. 2012) wurden in anonymisierter Form (irreversible Aufhebung des Bezugs zu personenbezogenen Daten) ausgewertet.

Die SPS3-Studie war eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte Behandlungsstudie, die in ganz Nordamerika, Lateinamerika und Spanien durchgeführt wurde. Alle Patienten hatten innerhalb der letzten 180 Tage vor Aufnahme in die Studie einen symptomatischen, subkortikalen Hirninfarkt mit Nachweis einer entsprechenden Läsion im MRT der Akutphase aus der jeweiligen Klinik (Benavente, White et al. 2011).

Primäres Ziel der Studie war der Vergleich verschiedener Behandlungsstrategien (duale vs. einfache Plättchenhemmung und „intensivierte“ vs. „normale“ Blutdrucksenkung) bei Patienten nach einem subkortikalen Schlaganfall zur Prävention eines Rezidivs. Ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erfolgte anhand der Kriterien „Zeit bis zu einem erneuten Hirninfarkt“, „Grad an kognitiven Defiziten“ und „Häufigkeit vaskulärer Ereignisse“ (z.B. akuter Myokardinfarkt, extrazerebrale Thrombembolie) (Benavente, Investigators et al. 2012, Benavente, Group et al. 2013, Pearce, McClure et al. 2014).

Bei beiden Interventionen (duale vs. einfache Plättchenhemmung und „intensivierte“ vs. „normale“ Blutdrucksenkung) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit und der Zeit bis zum Auftreten eines erneuten ischämischen Hirninfarkts zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Benavente, Investigators et al. 2012, Benavente, Group et al. 2013). Allerdings zeigte sich in der Gruppe mit dualer Plättchenhemmung gegenüber der Gruppe, die im Rahmen der einfachen Plättchenhemmung nur ASS erhielt, fast doppelt so häufig eine Blutungskomplikation und eine insgesamt erhöhte Mortalität (Benavente, Investigators et al. 2012).

Die vorliegende Arbeit nutzte die in der SPS3-Studie erhobenen Daten für eine sekundäre Analyse mit präspezifizierter Hypothese und erweiterter explorativer Analyse.

2.2. Eigenschaften und Daten der Patienten

Alle Patienten aus der SPS3-Studie erlitten einen symptomatischen subkortikalen Infarkt, der mittels MRT-Bildgebung in der Akutphase nachgewiesen werden konnte (Benavente, White et al. 2011). Weitere Einschlusskriterien, die für die Aufnahme in die SPS3-Studie alle erfüllt werden mussten, orientierten sich an der TOAST-Klassifikation, bezogen auf die Mikroangiopathie (Harold P. Adams Jr., Birgitte H. Bendixen et al. 1993). Patienten in dieser Arbeit erfüllten damit zusätzlich folgende Kriterien: Sie zeigten klinisch ein lakunäres Syndrom nach den Fisher-Kriterien (Miller Fisher 1991), zeigten keine Anzeichen oder Symptome einer kortikalen Dysfunktion und weder eine relevante ipsilaterale zervikale Carotisstenose ($\geq 50\%$) noch eine therapiebedürftige kardioembolische Ursache konnten nachgewiesen werden (Benavente, White et al. 2011).

Aus dem vorhandenen Datensatz konnten 1025 Patienten in die statistischen Analysen eingeschlossen werden. Sie wurden anhand eines visuellen Bewertungsschemas in zwei Topographiegruppen und eine Kontrollgruppe eingeteilt (s. 3.1.2. Bewertung der Infarkttopographie und Einteilung in verschiedene Topographiegruppen). 214 Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund schlechter Qualität der Bildgebung (n=89) oder nicht eindeutiger Zuweisung zu einer Topographiegruppe (n=125). Eine Übersicht der demographischen und klinischen Eigenschaften der, in die Analysen eingeschlossenen, Gesamtkohorte zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Demographische und klinische Eigenschaften der Gesamtkohorte

	Gesamtkohorte (n=1025)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>	
Alter [Jahre] Median (IQR)	61,7 (16,3)
Geschlecht männlich n (%)	607 (59,2%)
Schulbildung	
0-4 Jahre n (%)	61 (6,0%)
5-8 Jahre n (%)	119 (11,6%)
9-12 Jahre n (%)	415 (40,5%)
Hochschule n (%)	430 (42,0%)
Ethnische Zugehörigkeit	
Hispanisch n (%)	206 (20,1%)
Nicht-hispanisch weiß n (%)	580 (56,6%)
Schwarz n (%)	213 (20,8%)
Andere/multiple n (%)	26 (2,5%)
Region	
USA n (%)	738 (72%)
Kanada n (%)	74 (7,2%)
Lateinamerika n (%)	117 (11,4%)
Spanien n (%)	96 (9,4%)
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>	
Bekannte arterielle Hypertonie n (%)	760 (74,1%)
Systolischer BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	140 (25)
Diastolischer BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	77 (13)
Diabetes n (%)	361 (35,2%)
Hyperlipidämie n (%)	533 (52,0%)
Gesamtcholesterin [mg/dl] Median (IQR)	188 (60,5)
HDL [mg/dl] Median (IQR)	42 (16)
LDL [mg/dl] Median (IQR)	112 (53,8)
Triglyzeride [mg/dl] Median (IQR)	137 (100)
Raucher (aktuell oder ehemalig) n (%)	658 (64,2%)
BMI [kg/m ²] Median (IQR)	28,5 (7)
Intrakranielle/Zervikale Stenose \geq 50 % n (%)	158 (15,4%)
<u>Schlaganfallanamnese:</u>	
Schlaganfall in der Familienanamnese (Eltern) n (%)	323 (31,5%)
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese n (%)	98 (9,6%)
Anzahl alter subkortikaler Infarkte in der Bildgebung Median (IQR)	0 (1)

3. Methoden

3.1. Bilddatenanalyse

3.1.1. Sortierung und Aufbereitung der relevanten Bilddaten

Die MRT-Aufnahmen der Studienteilnehmer aus der Akutphase des Infarkts erfolgten ursprünglich zu diagnostischen Zwecken an den jeweiligen Kliniken mit unterschiedlichen MRT-Geräten und Sequenzparametern (Benavente, White et al. 2011).

Für die Bewertung der Infarkttopographie waren zwei MRT-Sequenzen relevant, die diffusionsgewichtete Sequenz („Diffusion Weighted Imaging“, DWI) und die „Fluid-Attenuated Inversion Recovery“-Sequenz (FLAIR).

Die DWI-Sequenz zeigt akute ischämische Infarkte anhand von Diffusionseinschränkungen, die durch das zytotoxische Ödem entstehen. Dieses Verfahren ermöglicht eine sensitive Identifizierung der Infarkte im akuten Stadium, während in anderen MRT-Sequenzen möglicherweise noch kein Hinweis für einen Infarkt sichtbar ist (Allen, Hasso et al. 2014). Das Signal des Infarkts in der DWI-Sequenz behält auch in der subakuten Phase, für bis zu zwei Wochen, eine hohe Intensität (Allen, Hasso et al. 2014). Wir wählten diese Sequenz deshalb zur Detektion und Größenbestimmung des Infarkts aus. T2-Hyperintensitäten sind punktförmige und konfluente Läsionen, die in T2-gewichteten Aufnahmen ein hohes Signal zeigen. Die Läsionen lassen sich besonders gut – in Abgrenzung zum Liquorraum – in der T2-gewichteten FLAIR-Sequenz darstellen.

Die relevanten Sequenzen wurden zunächst mittels automatisierter Algorithmen herausgesucht. Zur Bestimmung der Topographie wurden die DWI- und FLAIR-Bilder anschließend mittels linearer Transformation mit 6 Freiheitsgraden („rigid body“) und der Software „flirt“ (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain [FMRIB] Software Library, FSL) registriert (Smith, Jenkinson et al. 2004, Jenkinson, Beckmann et al. 2012). Somit konnte die visuelle Bestimmung der Lagebeziehung anhand perfekt übereinander gelagerter Bildkontraste erfolgen, was eine deutliche und entscheidende Verbesserung im Vergleich zur direkten Verwendung der Routinediagnostikbilder darstellt.

Vor der visuellen Bewertung wurde zunächst die Infarktlokalisierung in der DWI-Sequenz aufgesucht und der Infarkt auf seine Größe hin untersucht. Infarkte mit einem axialen Durchmesser ≤ 20 mm werden als kleine subkortikale Infarkte bezeichnet und entstehen durch den Verschluss kleiner penetrierender Arterien oder Arteriolen, z.B. auf dem Boden einer Mikroangiopathie.

Infarkte, deren maximaler Durchmesser größer als 20 mm ist, weisen auf eine nicht-mikroangiopathische Pathogenese hin und sollten deshalb nicht als kleine subkortikale Infarkte bezeichnet werden (Wardlaw, Smith et al. 2013). Infarkte mit einem axialen Durchmesser von höchstens 20 mm sahen wir deshalb als potentiell mikroangiopathische Infarkte an und bewerteten diese in Bezug auf die T2-Hyperintensitäten in der FLAIR-Sequenz. Patienten mit Infarkten mit einem Durchmesser größer als 20 mm ordneten wir der Kontrollgruppe zu.

3.1.2. Bewertung der Infarkttopographie und Einteilung in verschiedene Topographiegruppen

Die Bewertung der Infarkttopographie erfolgte visuell.

Vorbestehende T2-Hyperintensitäten wurden anhand der STRIVE-Konsensuskriterien (Wardlaw, Smith et al. 2013) definiert als, in T2- gewichteten Sequenzen in der weißen Substanz sichtbare, beidseitige und meistens symmetrische, Hyperintensitäten, die mindestens zwei Voxel Durchmesser haben oder auf mindestens zwei, einander angrenzenden Schnittebenen sichtbar sind.

Infarkte, die Kontakt oder eine Überlappung mit diesen vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zeigten, wurden der Topographiegruppe „Kontakt“ zugeteilt. Infarktläsionen ohne Kontakt zu einer vorbestehenden T2-Hyperintensität wurden der Topographiegruppe „Kein Kontakt“ zugeteilt (vgl. Abbildung 1, Tabelle 2).

Fälle, bei denen in der DWI-Sequenz mehr als ein akuter Infarkt sichtbar oder der Durchmesser der akuten Infarktläsion größer als 20 mm war, weisen auf eine nicht-mikroangiopathische Pathogenese hin. Größere Hirninfarkte werden in der Regel durch eine lokale Thrombenbildung oder ein embolisches Geschehen auf dem Boden einer Makroangiopathie, d.h. Arteriosklerose der großen hirnversorgenden Arterien, verursacht. Mindestens zwei kleine Infarkte, die gleichzeitig in unterschiedlichen Hemisphären auftreten, sprechen oft für eine kardiale Emboliequelle als Ursache des Infarkts, wie z.B. Vorhofflimmern. Große und multiple Infarkte sahen wir deshalb als vermutlich nicht durch Mikroangiopathie verursacht an und fassten sie zu einer Kontrollgruppe mit der Bezeichnung „Andere Ätiologie“ zusammen (vgl. Abbildung 2, Tabelle 2).

Die visuelle Bewertung und Einteilung in Topographiegruppen erfolgte verblindet in Bezug auf die klinischen und demographischen Charakteristika der Patienten. Für die visuelle Beurteilung ergab sich eine Interrater-Reliabilität nach Cohens Kappa zwischen der beurteilenden Person dieser Arbeit und einer unabhängigen zweiten Person von 0,693 (p-Wert: 9,5E-08) und zwischen der beurteilenden Person und einer weiteren unabhängigen dritten Person von 0,689 (p-Wert: 1,4E-07).

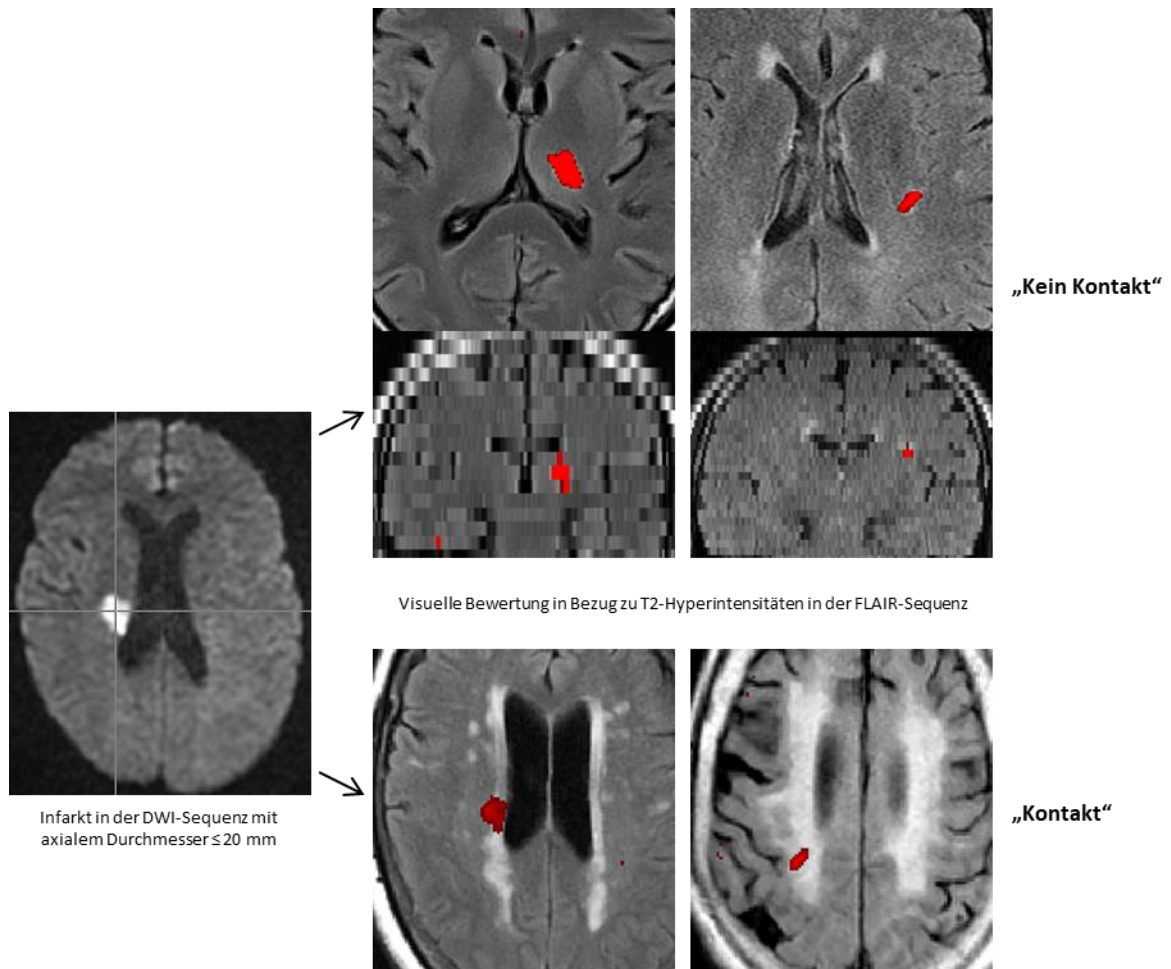


Abbildung 1: Visuelle Bewertung der Infarkttopographie bei Infarkten mit einem Durchmesser ≤ 20 mm: Durch übereinander gelagerte Bildkontraste der DWI-Läsion und FLAIR-Sequenzen konnten Infarkte mit Kontakt/Überlappung zu T2-Hyperintensitäten der Gruppe „Kontakt“ zugeordnet und Infarkte ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten der Gruppe „Kein Kontakt“ zugeteilt werden.

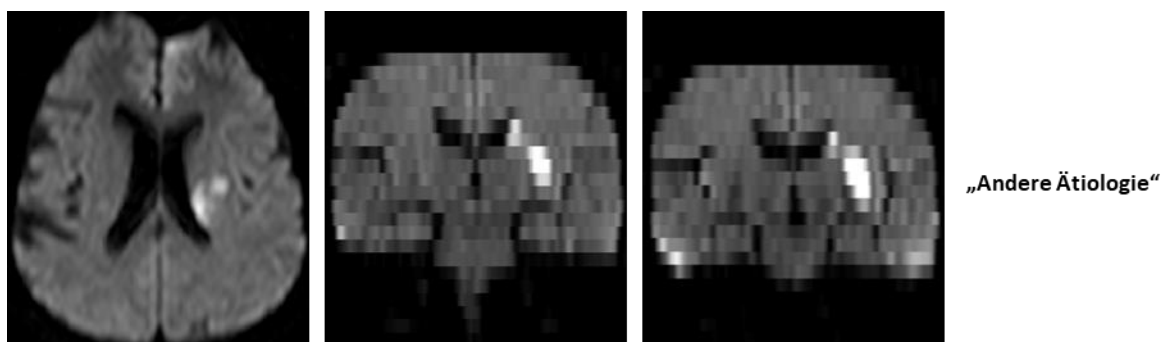


Abbildung 2: Topographiegruppe „Andere Ätiologie“: Infarkte mit > 20 mm Durchmesser der DWI-Läsion und multiple (>1) Infarkte wurden der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ zugeteilt.

Tabelle 2: Beurteilungskriterien der Topographiegruppen und Kontrollgruppe

Kontakt	Kein Kontakt	Andere Ätiologie
Durchmesser Infarktläsion ≤ 20 mm	Durchmesser Infarktläsion ≤ 20 mm	Durchmesser Infarktläsion > 20 mm oder multiple frische Läsionen
Kontakt oder Überlappung der Infarktläsion mit einer T2- Hyperintensität	Keine T2-Hyperintensitäten oder kein Kontakt der Infarktläsion zu vorhandenen T2-Hyperintensitäten	

3.2. Statistische Auswertung

3.2.1. Variablen und Endpunkte

Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede in demographischen oder klinischen Daten zwischen den Topographiegruppen zu finden, die möglicherweise Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie einer bestimmten Infarkttopographie liefern können. Mit der SPS3-Studie stand ein Datensatz mit sehr vielen unterschiedlichen Daten und Eigenschaften der Patienten zur Verfügung. Wir führten daher eine explorative Analyse anhand von insgesamt 42 Variablen durch. Eine Übersicht der verwendeten Daten und Eigenschaften mit der Aufteilung in 24 numerische und 18 nominal skalierte (kategoriale) Variablen zeigt Tabelle 3.

Um herauszufinden, ob sich der Behandlungseffekt der verschiedenen Interventionen aus der SPS3-Studie zwischen den Topographiegruppen unterscheidet, führten wir zusätzlich Ereigniszeitanalysen durch. Hierfür wurden die Einteilung in die jeweiligen Behandlungsgruppen und die Endpunkte aus der SPS3-Studie verwendet. Die Patienten wurden in jeweils zwei Interventionsgruppen randomisiert. Bei der Intervention zur Plättchenhemmung erhielten die Patienten entweder „ASS + Clopidogrel“ (täglich 325 mg Aspirin + 75 mg Clopidogrel) oder „ASS + Placebo“ (täglich 325 mg Aspirin + Placebo) (Benavente, White et al. 2011, Benavente, Investigators et al. 2012). Zur Untersuchung eines Einflusses der Blutdrucksenkung erfolgte in der SPS3-Studie zusätzlich eine randomisierte Zuteilung in die Gruppen „normale Blutdrucksenkung“ mit dem systolischen Blutdruckzielwert 130 – 149 mmHg und „intensivierte Blutdrucksenkung“ mit dem Zielwert < 130 mmHg (Benavente, White et al. 2011, Benavente, Group et al. 2013). Es wurde jeweils die Zeit bis zu den Ereignissen „erneuter Schlaganfall“ und „vaskuläres Ereignis“ erfasst. Als „erneuter Schlaganfall“ wurden sowohl ein ischämischer als auch ein hämorrhagischer Schlaganfall gewertet. Die Definition eines ischämischen Schlaganfalls bezeichnet dabei einen Infarkt mit einem plötzlich auftretenden, fokal neurologischen Defizit, das länger als 24 Stunden anhält, und ohne Nachweis einer Blutung in der zerebralen Bildgebung. Ein hämorrhagischer Schlaganfall wird in der SPS3-Studie definiert als Blutung, die intrazerebral, subdural, epidural oder subarachnoidal lokalisiert ist (Benavente, Investigators et al. 2012, Benavente, Group et al. 2013). Der Ereignispunkt „vaskuläres Ereignis“ bezeichnet einen kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch eines dieser vaskulären Ereignisse (Benavente, Investigators et al. 2012).

Tabelle 3: Übersicht der Variablen

Numerische Variablen	Nominale & kategorielle Variablen
<p><u>Demographische Eigenschaften:</u> Alter Schulbildung</p> <p><u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u> BMI [kg/m²] Hüftumfang Systolischer Blutdruck bei Studienbeginn Diastolischer Blutdruck bei Studienbeginn Zeitdauer des Bestehens der arteriellen Hypertonie Gesamtcholesterin [mg/dl] HDL-Cholesterin [mg/dl] LDL-Cholesterin [mg/dl] Triglyzeride [mg/dl]</p> <p><u>Schlaganfallanamnese:</u> Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung Zeit vom Auftreten des Schlaganfalls bis zur MRT-Aufnahme [Tage]</p> <p><u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u> Max. Durchmesser der DWI-Läsion ARWMC-Score (ARWMC: age-related white matter changes)</p> <p><u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u> Modifizierte Rankin-Skala Barthel-Index CASI-Score (CASI: Cognitive Abilities Screening instrument); CASI Z-Score CVLT-Score (CVLT: California Verbal Learning Test); CVLT Z-Score IADL-Skala (IADL: Instrumental activities of daily living)</p> <p><u>Nierenfunktion:</u> Kreatinin [mg/dl] eGFR (estimated GFR; ml/min)</p>	<p><u>Demographische Eigenschaften:</u> Geschlecht (männlich, weiblich) Ethnische Zugehörigkeit (Hispanisch, Nicht-hispanisch weiß, Schwarz, Andere/multiple) Region (USA, Kanada, Lateinamerika, Spanien)</p> <p><u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u> Raucher (aktuell, ehemals, nein) Bekannte arterielle Hypertonie Hyperlipidämie Diabetes Schlaganfall in der Familienanamnese (Eltern) Ischämische Herzerkrankung Intrakranielle Stenose $\geq 50\%$ Intrakranielle und/oder zervikale Stenose $\geq 50\%$</p> <p><u>Schlaganfallanamnese:</u> Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese Subkortikale TIA in der Eigenanamnese Subkortikaler Infarkt und/oder TIA in der Eigenanamnese</p> <p><u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u> Infarktlokalisierung (Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Corona radiata, Centrum semiovale) Klinisches Syndrom des akuten Infarkts (rein motorisch, rein sensorisch, sensomotorisch, ataktische Hemiparese, Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom, Andere)</p> <p><u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u> Leichte kognitive Störung Depression</p>

3.2.2. ARWMC-Score

Der entscheidende Faktor für die Topographieeinteilung war die räumliche Beziehung des Infarkts zu den T2-Hyperintensitäten. Dabei kann die Ausprägung der T2-Hyperintensitäten einen Einfluss auf einen Kontakt oder eine Überlappung der beiden Entitäten haben, was einen Störfaktor („confounder“) für unsere Analysen darstellen kann. Um für dieses Problem zu korrigieren, wurde das Ausmaß der T2-Hyperintensitäten gemäß ARWMC-Score erfasst.

Der ARWMC-Score (Wahlund, Barkhof et al. 2001) teilt T2-Hyperintensitäten nach ihrem Schweregrad auf einer Skala von 0 bis 3 ein (vgl. Tabelle 4). Dieser Wert wird für fünf verschiedene Hirnregionen (Frontallappen, Parietal-/Occipitallappen, Temporallappen, infratentorielle Region/Kleinhirn, Basalganglien), jeweils in der rechten und linken Hemisphäre, bestimmt. Daraus ergibt sich in der Summe ein Gesamt-Score mit einem Wert zwischen 0 und 30 Punkten.

Tabelle 4: Punkte-Skala des ARWMC-Scores

Skala	T2-Hyperintensitäten in der weißen Substanz (Frontal-, Parietal-/Occipitallappen, infratentoriale Region/Kleinhirn)
0	Keine Läsionen
1	Fokale Läsionen
2	Beginnende Konfluenz der Läsionen
3	Diffuse Verteilung in der gesamten Region, mit oder ohne Beteiligung von U-fibers (subkortikale Faserbündel)
Skala	T2-Hyperintensitäten in den Basalganglien
0	Keine Läsionen
1	1 fokale Läsion (≥ 5 mm)
2	> 1 fokale Läsion
3	Konfluierende Läsionen

3.2.3. Einteilung der Infarktlokalisationen in 2 Untergruppen

Im Rahmen der SPS3-Studie (Benavente, White et al. 2011) wurde die Infarktlokalisation der Patienten in einer von fünf verschiedenen Lokalisationen (Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Corona radiata und Centrum semiovale) erfasst. Diese fünf Infarktlokalisationen wurden in dieser Arbeit zu zwei Gruppen zusammengefasst, die sich an der Blutversorgung der jeweiligen Hirnbereiche orientieren.

Mikroangiopathisch verursachten akuten ischämischen Hirninfarkten liegen pathophysiologisch krankhafte Veränderungen der kleinsten peripheren Arterien zugrunde (Düring and Opherk 2018). Infarkte in Basalganglien, Thalamus und Capsula interna entstehen vorwiegend durch Pathologien

der basalen Perforatoren, die unmittelbar aus den Hirnbasisarterien entspringen (vgl. Abbildung 3). Diese Infarktlokalisationen fassten wir deshalb als „Basale Perforatoren“ zusammen (vgl. Tabelle 5). Konvexitätsperforatoren stammen aus kleineren, distalen Ästen der hirnversorgenden Arterien und versorgen den Kortex sowie die darunterliegende weiße Substanz (vgl. Abbildung 3). Pathologien in diesen Perforatoren können Ischämien in Corona radiata oder Centrum semiovale verursachen. Infarkte in diesen Bereichen wurden den „Konvexitätsperforatoren“ zugewiesen (vgl. Tabelle 5).

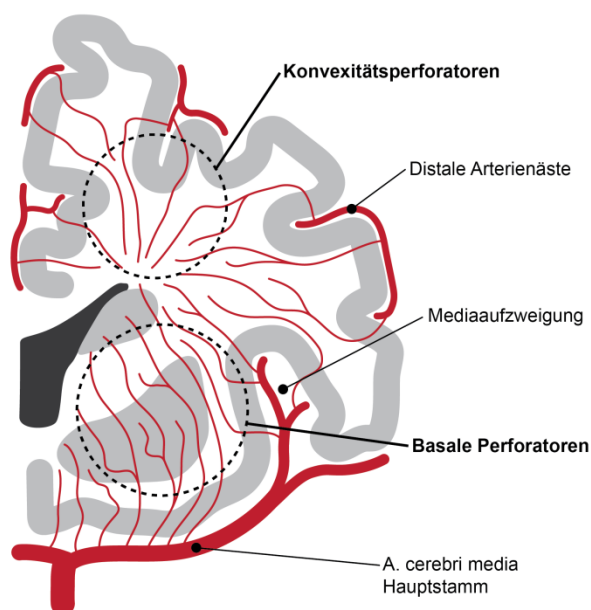


Abbildung 3: Arterielle Blutversorgung der verschiedenen Hirnareale:

Basale Perforatoren stammen aus den Hauptstämmen der Arterien an der Hirnbasis und versorgen Basalganglien, Thalamus und Capsula interna. Konvexitätsperforatoren stammen aus kleineren distalen Ästen der hirnversorgenden Arterien und versorgen den Kortex und die weiße Substanz. (Abbildung verändert nach Düring & Opherk, Aktuelle Neurologie 2018)

Tabelle 5: Einteilung in Lokalisationsgruppen

Basale Perforatoren	Konvexitätsperforatoren
Basalganglien	Corona radiata
Thalamus	Centrum semiovale
Capsula interna	

3.2.4. Statistische Testverfahren

Um einen Hinweis auf eine besondere Eigenschaft oder eine bestimmte Ätiologie in der Gruppe der Infarkte mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten zu finden, erfolgten zunächst Vergleiche klinischer und demographischer Eigenschaften zwischen den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ sowie zwischen den Gruppen „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“. Für

numerische Variablen verwendeten wir den nicht-parametrischen Gruppenvergleich Wilcoxon-Rangsummentest (entspricht Mann-Whitney-U-Test), da dieser nicht auf eine Normalverteilung der Variablen angewiesen und somit robuster ist. Für kategorielle Variablen verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test.

Da sich in den ersten Analysen zwischen den Topographiegruppen ein starker Unterschied in der Höhe des ARWMC-Scores zeigte, erfolgte auch eine Analyse nach Kontrolle für diesen Unterschied. Hierfür wurden Subgruppen aus Paaren mit jeweils gleicher Höhe des Scores gebildet, d.h. aus jeder Topographiegruppe wurde ein Patient mit einem ARWMC-Score von 4, von 5, von 6 usw. ausgewählt, so dass die Verteilung der Einzelwerte in den Subgruppen identisch war. Die Auswahl der Patienten für die Subgruppen erfolgte zufällig und ausschließlich anhand des ARWMC-Scores. Andere klinische und demographische Eigenschaften wurden dabei nicht berücksichtigt. Damit ist sowohl der Median- und Durchschnittswert als auch die Verteilung der ARWMC-Scores in den Subgruppen identisch. In diesen Untergruppen wurden jeweils erneut Gruppenunterschiede in allen Variablen mit denselben Verfahren getestet.

Des Weiteren erfolgte bei allen Gruppenvergleichen anhand einer logistischen Regression die Berechnung der Effektstärke („Odds Ratio“) für die verschiedenen Variablen und eine zusätzliche logistische Regression unter Kontrolle des ARWMC-Scores als „Störvariable“ bei allen Variablen, die zuvor signifikante Ergebnisse in der logistischen Regression gezeigt hatten.

Zwischen den Topographiegruppen stellte sich, neben dem ARWMC-Score, auch ein deutlicher Unterschied in der Infarktlokalisierung heraus. Um festzustellen, ob die Infarktlokalisierung einen Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Topographiegruppen hat, führten wir außerdem Subgruppenanalysen zwischen den jeweiligen Topographiegruppen mit Patienten durch, deren Infarkte ausschließlich in Corona radiata oder Centrum semiovale (Konvexitätsperforatoren) lokalisiert waren. Auch hier verwendeten wir die oben beschriebenen Tests zum Gruppenvergleich und die logistische Regression mit und ohne Berücksichtigung des ARWMC-Scores als „Störvariable“.

Alle P-Werte wurden schließlich aufgrund der hohen Anzahl getesteter Variablen nach der Methode von Benjamini-Hochberg für multiple Testung korrigiert. Die Falscherkennungsrate nach Korrektur wurde bei allen durchgeführten statistischen Verfahren auf 5 % festgelegt.

Eine mögliche Interaktion der Topographiegruppen mit den unterschiedlichen Behandlungsstrategien aus der SPS3-Studie untersuchten wir zusätzlich mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen und Kaplan-Meier-Schätzer. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse „erneuter Schlaganfall“ und „vaskuläres Ereignis“ in der Topographiegruppe mit und ohne Kontakt zu T2-

Hyperintensitäten und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ sowie mehreren Subgruppen, die sich aus den unterschiedlichen Interventionen ergaben, analysiert und graphisch dargestellt. Anschließend erfolgten Vergleiche jeweils zweier Ereigniskurven mittels Log-Rank-Teststatistik, ebenfalls auf Basis eines 5%igen Signifikanzniveaus.

Um zusätzlich einen möglichen Einfluss der Infarktlokalisierung zu ermitteln, wurden innerhalb der Topographiegruppe mit der höchsten Anzahl der Patienten, also der Gruppe ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten, Subgruppen nach unterschiedlichen Infarktlokalisierungen gebildet. Dadurch entstanden eine Subgruppe aus den „Basalen Perforatoren“ und eine Subgruppe aus den „Konvexitätsperforatoren“, zwischen denen wiederum eine vergleichende Analyse mit den oben beschriebenen Verfahren durchgeführt wurde.

4. Ergebnisse

4.1. Topographie der subkortikalen Infarkte

Die visuelle Bewertung der Topographie zwischen Infarkt und vorbestehenden T2-Hyperintensitäten erfolgte an insgesamt 1025 Patienten. 156 Patienten erfüllten die Kriterien eines einzelnen subkortikalen Infarkts mit einem maximalen Durchmesser ≤ 20 mm nicht und wurden der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ zugewiesen. Von den verbliebenen 869 Patienten entfielen 105 Patienten auf die Topographiegruppe mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten und 764 Patienten auf die Gruppe „Kein Kontakt“.

4.2. Unterschiede klinischer und demographischer Daten zwischen den Infarkt-topographien

Die statistischen Analysen zu Unterschieden in klinischen und demographischen Daten zwischen den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ erfolgten anhand von 105 Patienten in der Gruppe mit Kontakt und 764 Patienten in der Gruppe ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten.

4.2.1. Gruppenvergleiche

Eine Übersicht der Variablen, die nach Korrektur der P-Werte und bei einer Falscherkennungsrate von 5 % einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten aufwiesen, zeigt Tabelle 6.

Subkortikale Infarkte in der Eigenanamnese sowie alte subkortikale Infarktläsionen in der Bildgebung und eine bekannte arterielle Hypertonie waren signifikant häufiger in der Gruppe mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zu finden. Auch die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei Studienbeginn waren in der Gruppe mit Kontakt höher als in der Gruppe „Kein Kontakt“ (vgl. Abbildung 4).

Des Weiteren waren Patienten, deren Infarkt Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zeigte, deutlich älter als Patienten mit einem Infarkt ohne Kontakt. Ein Diabetes fand sich etwas häufiger bei Patienten, deren Infarkt keinen Kontakt zu T2-Hyperintensitäten zeigte (vgl. Abbildung 5). Die Gruppe mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten enthielt einen etwas höheren Anteil an Patienten mit leichter kognitiver Störung und zeigte im Median einen höheren Durchmesser der Infarktläsion in der DWI-Sequenz.

Tabelle 6: Signifikante Unterschiede zwischen Topographiegruppe „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ in Gruppenvergleichen

	Kein Kontakt (n=764)	Kontakt (n=105)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	61,3 (15,6)	71,0 (16,1)	6,79E-09
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	548 (71,7%)	97 (92,4%)	8,38E-05
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	139 (23)	149 (24)	6,49E-04
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	77 (14)	79 (14)	0,0260
Diabetes n (%)	278 (36,4 %)	24 (22,9%)	0,0205
HDL [mg/dl] Median (IQR)	42 (16)	46 (18)	6,97E-03
Triglyzeride [mg/dl] Median (IQR)	141,0 (105,2)	122,0 (91,3)	0,0445
<u>Schlaganfallanamnese:</u>			
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese n (%)	57 (7,5%)	20 (19,0%)	1,15E-03
Subkortikaler Infarkt u./o. TIA in der Eigenanamnese n (%)	97 (12,7%)	25 (23,8%)	8,72E-03
Anzahl alter subkortikaler Infarkte in der Bildgebung Median (IQR)	0 (1)	1 (3)	9,04E-14
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm] Median (IQR)	12 (6)	15 (8)	1,19E-03
ARWMC-Score Median (IQR)	4 (5)	11 (5)	4,62E-15
Klinisches Syndrom des akuten Infarkts			4,61E-03
Rein motorisch n (%)	193 (25,3%)	42 (40%)	
Rein sensorisch n (%)	129 (16,9%)	3 (2,9%)	
Sensomotorisch n (%)	260 (34,0%)	34 (32,4%)	
Ataktische Hemiparese n (%)	67 (8,8%)	10 (9,5%)	
Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom n (%)	51 (6,7%)	8 (7,6%)	
Andere n (%)	64 (8,4%)	8 (7,6%)	
Infarktlokalisierung			4,62E-15
“Basale Perforatoren” n (%)	590 (77,2%)	12 (11,4%)	
“Konvexitätsperforatoren” n (%)	174 (22,8%)	93 (88,6%)	
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>			
Leichte kognitive Störung n (%)	311 (40,7%)	61 (58,1%)	2,33E-03
Score der modifizierten Rankin-Skala Median (IQR)	1 (1)	1 (1)	5,89E-03
Barthel-Index Median (IQR)	100 (0)	100 (5)	8,72E-03
CASI-Score Median (IQR)	90,5 (11,5)	86,4 (13,1)	2,33E-03
CVLT-Score Median (IQR)	28,0 (17)	23,0 (18,5)	1,74E-03
<u>Nierenfunktion:</u>			
eGFR [ml/min] Median (IQR)	83,1 (25,5)	74,5 (28,7)	2,33E-03

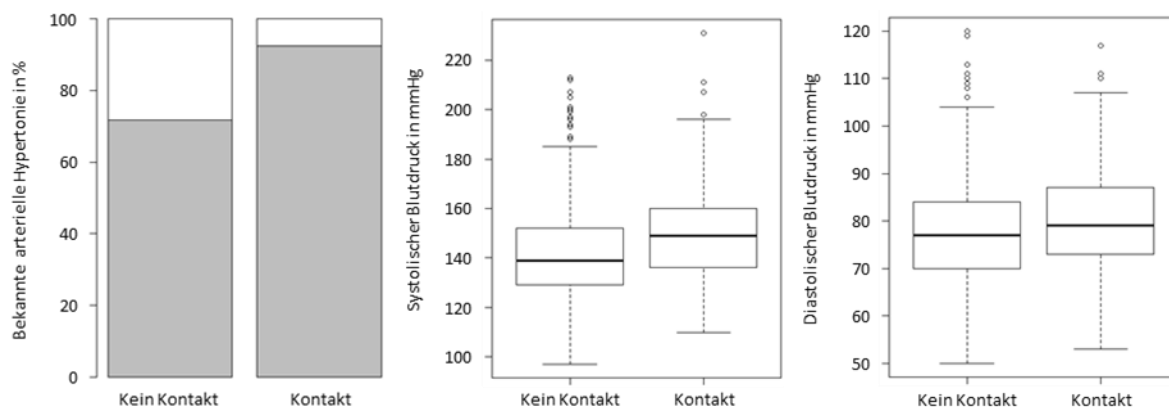


Abbildung 4: Bekannte arterielle Hypertonie und Blutdruckwerte bei Studienbeginn in den Gruppen mit und ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten

Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich in der Höhe des ARWMC-Scores und der Verteilung der Infarktlokalisationen. Dabei war der ARWMC-Score bei Patienten, deren Infarkt Kontakt zu T2-Hyperintensitäten zeigte, höher als in der Gruppe ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten (vgl. Abbildung 5). Infarkte in der Gruppe ohne Kontakt waren vor allem in Hirnarealen lokalisiert, die von basalen Perforatoren versorgt werden. Infarkte mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten hingegen befanden sich zum überwiegenden Teil in Corona radiata oder Centrum semiovale, die durch Konvexitätsperforatoren versorgt werden.

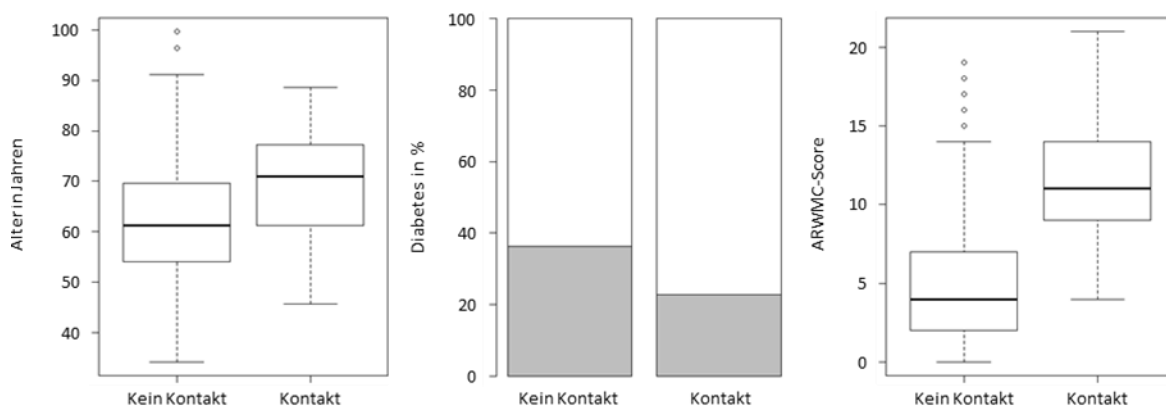


Abbildung 5: Alter, Diabetes und ARWMC-Score in den Gruppen mit und ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten

Aufgrund der starken Unterschiede, die die Topographiegruppen in Bezug auf den ARWMC-Score und die Infarktlokalisation aufwiesen, wurden nachfolgend zusätzliche Analysen mit entsprechenden Untergruppen durchgeführt.

4.2.2. Subgruppenvergleiche nach Kontrolle für ARWMC-Werte

Aus den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ wurden Untergruppen mit identischer Höhe des ARWMC-Scores gebildet. Dabei entstanden zwei Subgruppen mit jeweils 94 Patienten. Nach erneuter Analyse dieser Untergruppen mit denselben Variablen und Verfahren zeigten sich nur noch bei vier Variablen statistisch signifikante Unterschiede (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Unterschiede zwischen den Subgruppen mit identischer Höhe des ARWMC-Scores aus den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ in Gruppenvergleichen

	Kein Kontakt (n=94)	Kontakt (n=94)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	70,2 (18,1)	70,1 (14,7)	0,841
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	64 (68,1%)	87 (92,6%)	1,12E-03
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	141 (21,8)	149 (23,8)	0,424
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	74,5 (16,0)	79,0 (13,8)	0,0104
Diabetes n (%)	22 (23,4%)	19 (20,2%)	0,974
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm] Median (IQR)	11,0 (6,0)	14,5 (8,0)	0,0268
Infarktlokalisierung			9,02E-15
“Basale Perforatoren” n (%)	81 (86,2%)	9 (9,6%)	
“Konvexitätsperforatoren” n (%)	13 (13,8%)	85 (90,4%)	

Die Vordiagnose einer arteriellen Hypertonie fand sich auch hier deutlich und signifikant häufiger bei Patienten, deren Infarkt Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zeigte, gegenüber der Gruppe ohne bzw. ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten (vgl. Abbildung 6).

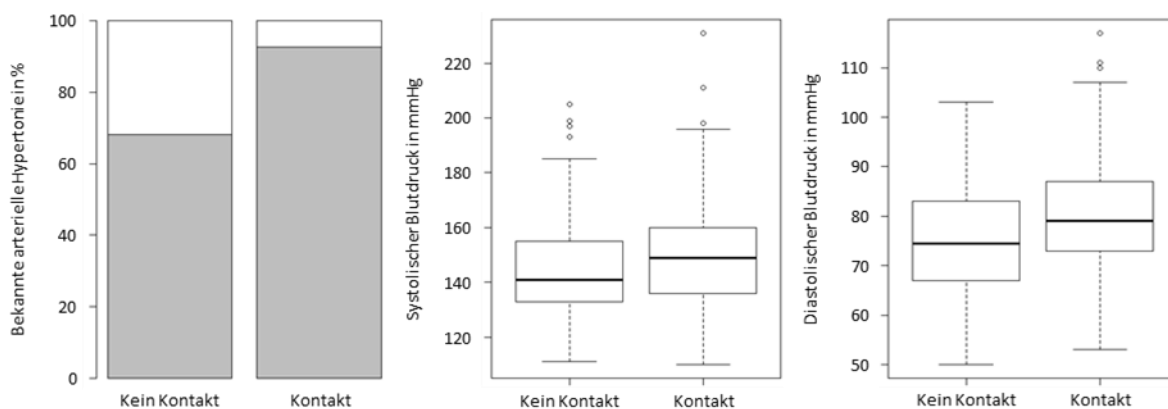


Abbildung 6: Bekannte arterielle Hypertonie und Blutdruckwerte bei Studienbeginn in den Subgruppen mit identischer Höhe des ARWMC-Scores aus den Topographiegruppen mit und ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten

Auf hohem Niveau signifikant blieb außerdem die Verteilung der Infarktlokalisationen. Auch in den Subgruppen mit identischer Höhe des ARWMC-Scores befand sich der überwiegende Anteil der Infarkte mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten in Hirnarealen der „Konvexitätsperforatoren“. Die meisten Infarkte ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten waren in Basalganglien, Thalamus oder Capsula interna lokalisiert, die durch basale Perforatoren versorgt werden.

Der, in der ersten Analyse deutliche, Unterschied im Alter war hier jedoch nicht mehr nachweisbar, so dass auf eine zusätzliche Kontrolle für das Alter verzichtet werden konnte. Auch die Häufigkeit eines Diabetes zeigte in diesen Subgruppen nur noch eine leichte Tendenz in die gleiche Richtung, die aber auf einem 5%-Niveau (nach Korrektur für multiple Testung) nicht signifikant war.

4.2.3. Logistische Regression

Einen möglichen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Variablen und der Zugehörigkeit zur Topographiegruppe mit (n=105) oder ohne Kontakt (n=764) zu T2-Hyperintensitäten analysierten wir zusätzlich mittels logistischer Regression. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 8 und 9 dargestellt.

Signifikante Unterschiede in den Variablen, die sich aus der ersten Analyse mittels Gruppenvergleichen ergaben, zeigten sich auch unter Anwendung der logistischen Regression mit einem Konfidenzintervall von 95 %.

Die Vordiagnose einer arteriellen Hypertonie ergab mit einer Odds Ratio von 4,78 (95%-Konfidenzintervall: 2,43-10,84) eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, in der Gruppe der Infarkte mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten als in der Gruppe „Kein Kontakt“ zu sein. Die Wahrscheinlichkeit, einen Infarkt ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten zu haben, war für Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus rund doppelt so hoch als für Patienten ohne Diabetes mellitus. Des Weiteren erhöhte sich für eine leichte kognitive Störung die Wahrscheinlichkeit, in der Topographiegruppe „Kontakt“ zu sein.

Die deutlichen Unterschiede im ARWMC-Score und in der Infarktlokalisation stellten sich auch in dieser Analyse als hoch signifikant heraus.

Um einen möglichen Einfluss des ARWMC-Scores auf die Ergebnisse zu eliminieren, wurde zusätzlich eine logistische Regression unter Berücksichtigung des ARWMC-Scores als „Störvariable“ an allen zuvor signifikanten Variablen durchgeführt. Hierbei zeigten, nach

Korrektur der P-Werte, nur noch fünf Variablen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Topographiegruppen (vgl. Tabelle 9).

Die Vordiagnose einer arteriellen Hypertonie erhöhte, auch unabhängig von der Höhe des ARWMC-Scores, die Wahrscheinlichkeit für einen Infarkt mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten. Auch die unterschiedliche Verteilung der Infarktlokalisierung zwischen den Topographiegruppen blieb weiterhin sehr stark und hoch signifikant (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 8: Signifikante Unterschiede in demographischen und klinischen Eigenschaften - Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf „Kein Kontakt“ (Ergebnisse logistische Regression)

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	1,06 (1,04-1,08)	2,41E-08
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte art. Hypertonie	4,78 (2,43-10,84)	3,39E-04
Syst. BD bei Studienbeginn	1,02 (1,01-1,03)	4,45E-04
Diast. BD bei Studienbeginn	1,03 (1,01-1,05)	6,21E-03
Diabetes	0,52 (0,31-0,82)	0,0205
HDL-Cholesterin [mg/dl]	1,02 (1,00-1,03)	9,33E-03
Triglyzeride [mg/dl]	1,00 (0,99-1,00)	0,0419
<u>Schlaganfallanamnese:</u>		
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese	2,91 (1,64-5,02)	1,24E-03
Subkortikaler Infarkt u./o. TIA in der Eigenanamnese	2,15 (1,29-3,49)	8,48E-03
Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung	1,48 (1,31-1,68)	6,76E-09
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Max. Durchmesser der DWI-Läsion	1,07 (1,03-1,11)	2,96E-03
ARWMC-Score	1,42 (1,34-1,51)	5,20E-15
Klinisches Syndrom des akuten Infarkts		
Rein sensorisch	0,11 (0,03-0,30)	1,54E-03
Sensomotorisch	0,60 (0,37-0,98)	0,0893
Ataktische Hemiparese	0,69 (0,31-1,39)	0,445
Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom	0,72 (0,30-1,56)	0,576
Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“	26,28 (14,62-51,54)	5,20E-15
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>		
Leichte kognitive Störung	2,14 (1,40-3,31)	2,61E-03
Score der modifizierten Rankin-Skala	1,57 (1,21-2,04)	2,96E-03
Barthel-Index	0,96 (0,94-0,98)	2,35E-03
CVLT-Score	0,97 (0,95-0,99)	2,96E-03
<u>Nierenfunktion:</u>		
eGFR [ml/min]	0,98 (0,97-0,99)	2,35E-03

Tabelle 9: Signifikante Unterschiede Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf „Kein Kontakt“ nach Kontrolle für ARWMC-Werte

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte art. Hypertonie	4,63 (2,13-11,46)	2,13E-03
Diast. BD bei Studienbeginn	1,04 (1,02-1,06)	2,13E-03
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Max. Durchmesser der DWI-Läsion	1,08 (1,03-1,13)	0,0118
Klinisches Syndrom des akuten Infarkts		
Rein sensorisch	0,08 (0,02-0,28)	2,13E-03
Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“	114,6 (46,2-329,2)	4,20E-15

4.2.4. Infarkttopographie und Behandlungseffekte

Für die Ereigniszeitanalysen und anschließende Log-Rank-Teststatistik wurden anhand der unterschiedlichen Interventionsgruppen aus der SPS3-Studie zusätzlich verschiedene Subgruppen gebildet. Innerhalb einer Topographiegruppe ergaben sich dementsprechend jeweils vier Untergruppen: „normale Blutdrucksenkung“, „intensivierte Blutdrucksenkung“, „ASS + Clopidogrel“ und „ASS + Placebo“ (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Verteilung der Interventionsgruppen bezogen auf die Topographiegruppen und Kontrollgruppe

	Kein Kontakt (n=764)	Kontakt (n=105)	Andere Ätiologie (n=156)
Intervention			
Plättchenhemmung			
ASS + Clopidogrel	399 (52.2%)	58 (55.2%)	79 (50.6%)
ASS + Placebo	365 (47.8%)	47 (44.8%)	77 (49.4%)
Intervention			
Blutdrucksenkung			
Normal (130–149mmHg)	379 (49,6%)	64 (61.0%)	71 (45.5%)
Intensiviert (<130mmHg)	385 (50.4%)	41 (39.0%)	85 (54.5%)

Ein Vergleich der Ereigniszeitkurven mit den Endpunkten „erneuter Schlaganfall“ und „vaskuläres Ereignis“ zeigte unabhängig von den Interventionen keinen Unterschied zwischen Topographiegruppe „Kontakt“ und „Kein Kontakt“.

Innerhalb der Gruppe mit Infarkten ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten hatten sowohl ein erneuter Schlaganfall (p-Wert: 0,0454) als auch ein vaskuläres Ereignis (p-Wert: 0,0158) eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit in der Gruppe „ASS + Placebo“ gegenüber der Interventionsgruppe, die ASS und Clopidogrel erhielt (vgl. Abbildung 7). Innerhalb der

Topographiegruppe „Kontakt“ konnte dieser Behandlungseffekt nicht dargestellt werden. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Interventionsgruppe (vgl. Abbildung 8).

Hinsichtlich der intensivierten Blutdrucksenkung konnte innerhalb beider Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ kein signifikanter Behandlungseffekt, gemessen an den Endpunkten „erneuter Schlaganfall“ und „vaskuläres Ereignis“, gezeigt werden.

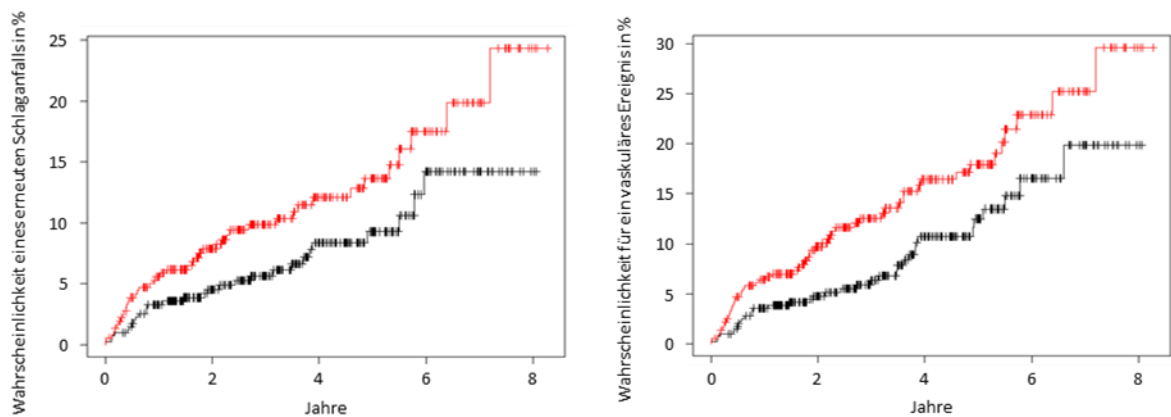


Abbildung 7: Analyse der Endpunkte „erneuter Schlaganfall“ (p -Wert: 0,0454) und „vaskuläres Ereignis“ (p -Wert: 0,0158) innerhalb der Topographiegruppe „Kein Kontakt“ bezogen auf die Interventionsgruppen „ASS + Clopidogrel“ (schwarz) und „ASS + Placebo“ (rot)

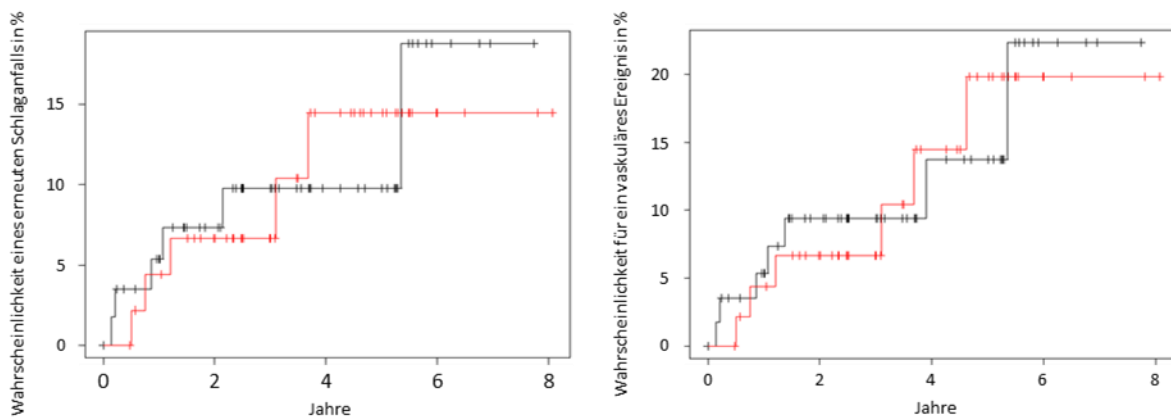


Abbildung 8: Analyse der Endpunkte „erneuter Schlaganfall“ (p -Wert: 0,935) und „vaskuläres Ereignis“ (p -Wert: 0,959) innerhalb der Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf die Interventionsgruppen „ASS + Clopidogrel“ (schwarz) und „ASS + Placebo“ (rot)

4.2.5. Subanalyse an Infarkten der Konvexitätsperforatoren

Mikroangiopathisch bedingte subkortikale Infarkte können durch eine Pathologie in den basalen Perforatoren oder Konvexitätsperforatoren entstehen. Ein subkortikaler Infarkt, v.a. im Versorgungsgebiet der basalen Perforatoren, kann aber auch durch eine Makroangiopathie in einem zuführenden Gefäß entstehen oder kardioembolischer Genese sein. Um festzustellen, ob Unterschiede zwischen den Topographiegruppen möglicherweise auf unterschiedlichen Versorgungsgebieten der Infarkte beruhen könnten, verglichen wir die Topographiegruppen mit und ohne Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten auch in Subgruppen, deren Infarkte ausschließlich im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren lokalisiert waren. In der Gruppe mit Kontakt traf dies auf 93 Patienten zu, in der Gruppe „Kein Kontakt“ wiesen 174 Patienten diese Infarktlokalisierung auf.

Beim Vergleich dieser Untergruppen fiel auf, dass viele Unterschiede, die sich bereits in den ersten Analysen unabhängig von der Infarktlokalisierung als signifikant erwiesen, auch innerhalb der Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“ signifikant bestehen blieben (vgl. Tabelle 11).

Auch innerhalb der Region der „Konvexitätsperforatoren“ zeigte sich bei Patienten, deren Infarkt Kontakt zu T2-Hyperintensitäten aufwies, ein signifikant höheres Alter, deutlich häufiger eine bekannte arterielle Hypertonie und ein höherer systolischer Blutdruckwert bei Studienbeginn, verglichen mit der Topographiegruppe „Kein Kontakt“ (vgl. Abbildung 9).

Des Weiteren war der ARWMC-Score mit einem Median von 11,0 erneut sehr deutlich und hoch signifikant höher in der Topographiegruppe „Kontakt“, verglichen mit einem Median von 3,0 in der Gruppe „Kein Kontakt“ (vgl. Abbildung 9).

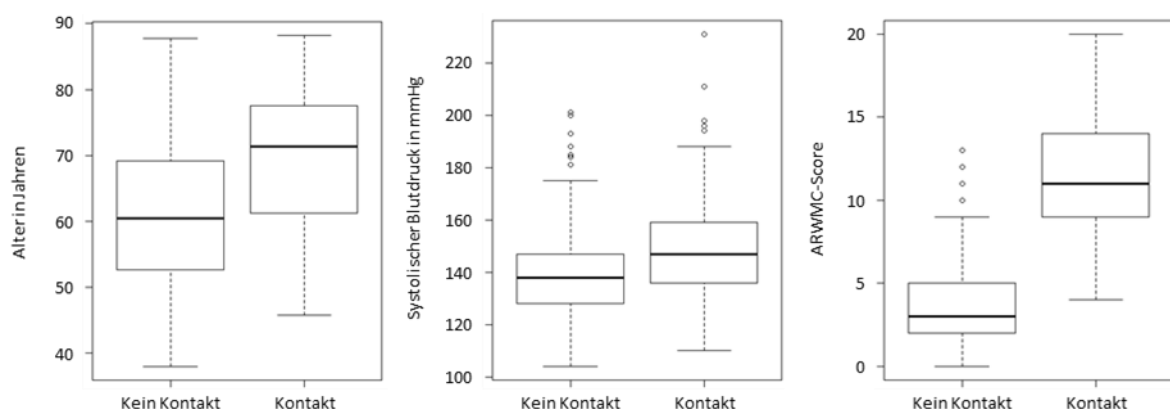


Abbildung 9: Alter, Systolischer Blutdruck und ARWMC-Score in den Topographiegruppen mit und ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten innerhalb der „Konvexitätsperforatoren“

Tabelle 11: Unterschiede zwischen Topographiegruppe „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ innerhalb der „Konvexitätsperforatoren“ in Gruppenvergleichen

	Kein Kontakt (n=174)	Kontakt (n=93)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	60,4 (16,5)	71,4 (15,8)	1,02E-07
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	129 (74,1%)	85 (91,4%)	9,14E-03
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	138 (19)	146 (24)	4,82E-03
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	77 (14)	77 (14)	0,369
Diabetes n (%)	65 (37,4%)	21 (22,6%)	0,0687
HDL [mg/dl] Median (IQR)	41,0 (15,0)	46,0 (16,6)	0,0130
<u>Schlaganfallanamnese:</u>			
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese n (%)	16 (9,2%)	17 (18,3%)	0,130
Subkortikaler Infarkt u./o. TIA in der Eigenanamnese n (%)	22 (12,6%)	22 (23,7%)	0,0969
Anzahl alter subkortikaler Infarkte in der Bildgebung Median (IQR)	0 (0)	1 (2)	6,11E-09
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
ARWMC-Score Median (IQR)	3 (3)	11 (5)	9,02E-15
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>			
Leichte kognitive Störung n (%)	66 (37,9%)	53 (57,0%)	0,0272
CASI-Score Median (IQR)	90,5 (12,0)	87,0 (12,3)	0,0350
CVLT-Score Median (IQR)	29,0 (16,3)	23,0 (19,0)	9,14E-03
<u>Nierenfunktion:</u>			
eGFR [ml/min] Median (IQR)	84,2 (27,9)	75,8 (26,6)	0,0272

Die Analyse dieser Subgruppen mittels logistischer Regression zeigte ähnliche Ergebnisse und Tendenzen zu der vorangegangenen Analyse mittels Gruppenvergleichen. Ebenso waren Ergebnisse für Vergleiche zwischen den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ unter Kontrolle der Infarktlokalisierung ähnlich zu den Ergebnissen aus Vergleichen ohne Kontrolle für diesen möglichen Einfluss (vgl. 4.2.1., Tabelle 6 und 4.2.3., Tabelle 8). Eine Übersicht über signifikante und relevante Variablen der logistischen Regression zeigt Tabelle 12.

Unter den Infarkten im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren trat bei Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie ein Infarkt mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten rund viermal häufiger auf als ein Infarkt ohne Kontakt. Ein höheres Alter und ein höherer systolischer Blutdruck erhöhten die Wahrscheinlichkeit, in der Topographiegruppe „Kontakt“ zu sein. Des Weiteren hatten Patienten mit alten subkortikalen Infarktläsionen in der Bildgebung mit einer Odds Ratio von 1,50 (95%-Konfidenzintervall: 1,25-1,83) und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen Infarkt mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten aufzuweisen.

Im Vergleich zur logistischen Regression, die unabhängig von der Infarktlokalisierung durchgeführt wurde (vgl. 4.2.3., Tabelle 8), zeigte sich auch innerhalb der „Konvexitätsperforatoren“ die Tendenz, dass Patienten mit einem Diabetes häufiger einen Infarkt ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten erlitten als Infarkte mit Kontakt. Diese Tendenz verfehlte hier allerdings knapp die Falscherkennungsrate von 5 %.

Tabelle 12: Unterschiede in demographischen und klinischen Eigenschaften - Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf „Kein Kontakt“ innerhalb der Lokalisationsgruppe „Konvexitätsperforatoren“ (Ergebnisse logistische Regression)

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	1,08 (1,05-1,11)	6,58E-07
Schulbildung	0,81 (0,61-1,07)	0,344
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte arterielle Hypertonie	3,71 (1,75-8,84)	0,0131
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,02 (1,01-1,04)	0,0113
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,02 (1,00-1,05)	0,185
Diabetes	0,49 (0,27-0,86)	0,0685
HDL-Cholesterin [mg/dl]	1,03 (1,01-1,06)	0,0131
<u>Schlaganfallanamnese:</u>		
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese	2,21 (1,06-4,65)	0,136
Subkortikaler Infarkt u./o. TIA in der Eigenanamnese	2,14 (1,11-4,14)	0,0965
Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung	1,50 (1,25-1,83)	4,47E-04
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
ARWMC-Score	1,91 (1,66-2,26)	1,02E-14
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm]	1,00 (0,95-1,04)	0,927
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>		
Leichte kognitive Störung	2,18 (1,29-3,73)	0,0252
Score der modifizierten Rankin-Skala	1,24 (0,90-1,70)	0,396
Barthel-Index	0,97 (0,95-1,00)	0,209
CASI-Score	0,99 (0,97-1,01)	0,396
CVLT-Score	0,97 (0,94-0,99)	0,0192

Um gleichzeitig einen möglichen Einfluss der Infarktlokalisierung und des ARWMC-Scores zu minimieren, wurde auch zwischen diesen Subgruppen, also den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ mit ausschließlich Infarkten der „Konvexitätsperforatoren“, eine logistische Regression unter Berücksichtigung des ARWMC-Scores als „Störvariable“ durchgeführt. Unter diesen Voraussetzungen ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Unterschiede in demographischen und klinischen Eigenschaften - Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf „Kein Kontakt“ innerhalb der Lokalisationsgruppe „Konvexitätsperforatoren“ nach Kontrolle für ARWMC-Werte (Ergebnisse logistische Regression)

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	0,99 (0,95-1,04)	0,933
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte arterielle Hypertonie	2,81 (0,78-12,09)	0,544
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,01 (0,99-1,04)	0,669
HDL-Cholesterin [mg/dl]	1,04 (1,00-1,08)	0,270
Schlaganfallanamnese:		
Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung	0,92 (0,71-1,19)	0,677
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>		
Leichte kognitive Störung	0,98 (0,38-2,43)	0,959
CVLT-Score	1,01 (0,98-1,05)	0,677
<u>Nierenfunktion:</u>		
eGFR [ml/min]	1,01 (0,99-1,03)	0,677

4.3. Unterschiede klinischer und demographischer Daten zu Infarkten anderer Ätiologien

Für die statistischen Analysen zwischen der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ wurde die bereits bekannte Gruppe von 105 Patienten, deren Infarkt Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zeigte, mit einer Gruppe von 156 Patienten verglichen, die Infarkte mit einem Durchmesser von > 20 mm oder multiple Infarkte aufwiesen.

4.3.1. Gruppenvergleiche

Ein Vergleich der Topographiegruppe mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten mit der Gruppe „Andere Ätiologie“ zeigte ähnliche Ergebnisse wie bereits der Vergleich mit der Topographiegruppe „Kein Kontakt“ (vgl. 4.2.1., Tabelle 6, Tabelle 14).

Tabelle 14: Unterschiede zwischen der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ in Gruppenvergleichen

	Kontakt (n=105)	Andere Ätiologie (n=156)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	71,0 (16,1)	59,4 (15,3)	3,02E-07
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	97 (92,4%)	115 (73,7%)	3,04E-03
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	149 (24)	140,5 (26,2)	0,0278
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	79 (14)	78 (13,3)	0,420
Diabetes n (%)	24 (22,9%)	59 (37,8%)	0,0670
HDL [mg/dl] Median (IQR)	46 (18)	41 (16,5)	0,0242
<u>Schlaganfallanamnese:</u>			
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese n (%)	20 (19,0%)	21 (13,5%)	0,580
Anzahl alter subkortikaler Infarkte in der Bildgebung Median (IQR)	1 (3)	0 (2)	0,0390
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
Infarktlokalisierung			7,15E-06
„Basale Perforatoren“ n (%)	12 (11,4%)	64 (41,0%)	
„Konvexitätsperforatoren“ n (%)	93 (88,6%)	92 (59,0%)	
ARWMC-Score Median (IQR)	11 (5)	6 (7)	6,17E-14
Max. Durchmesser der DWI-Läsion (mm) Median (IQR)	15 (8)	17 (9)	0,0242

Auch gegenüber der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ bestand in der Gruppe „Kontakt“ signifikant häufiger eine bekannte arterielle Hypertonie und ein deutlich höherer systolischer Blutdruck bei Studienbeginn (vgl. Abbildung 10).

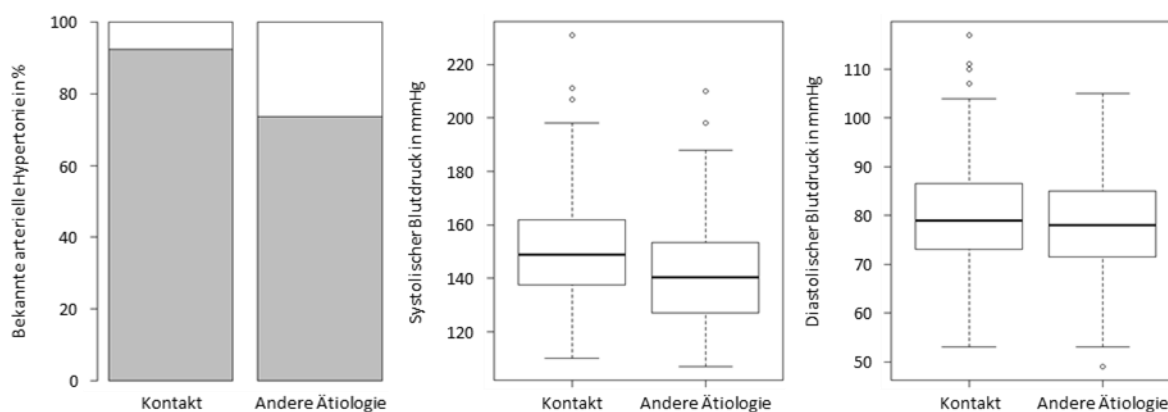


Abbildung 10: Bekannte arterielle Hypertonie und Blutdruckwerte bei Studienbeginn in den Gruppen mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten und „Andere Ätiologie“

Des Weiteren waren Patienten, deren Infarkt Kontakt zu T2-Hyperintensitäten aufwies, wesentlich älter und hatten seltener Diabetes als Patienten mit multiplen Infarkten oder Infarkten, die größer als 20 mm im Durchmesser waren. Der ARWMC-Score war, wie bereits im Vergleich mit der Topographiegruppe „Kein Kontakt“, auch gegenüber der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ in der Gruppe mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten deutlich und hoch signifikant höher (vgl. Abbildung 11).

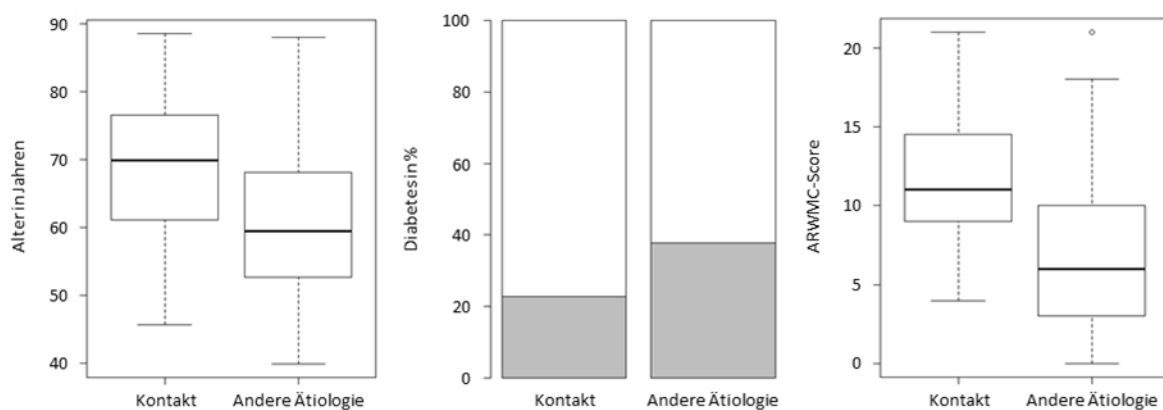


Abbildung 11: Alter, Diabetes und ARWMC-Score in den Gruppen mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten und „Andere Ätiologie“

Der maximale Durchmesser der Infarktläsion in der DWI-Sequenz war gering, aber signifikant höher in der Kontrollgruppe mit multiplen Infarkten bzw. Infarkten, deren Durchmesser > 20 mm betrug.

Der größte Anteil der Infarkte war in beiden Gruppen im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren lokalisiert. In der Topographiegruppe mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten war der Anteil mit 88,6 % jedoch deutlich größer, verglichen mit 59,0 % in der Gruppe „Andere Ätiologie“.

4.3.2. Subgruppenvergleiche nach Kontrolle für ARWMC-Werte

Um einen möglichen Einfluss des ARWMC-Scores zu berücksichtigen, wurden auch aus der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ Subgruppen aus zufällig ausgewählten Patienten mit gleich hohem ARWMC-Score gebildet. Dabei entstanden Untergruppen mit jeweils 73 Patienten. Nach Analyse dieser Subgruppen bestand nur noch im Alter und in der Infarktlokalisierung ein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Unterschiede zwischen der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ in Wilcox- und Chi²-Test bei gleichwertigem ARWMC-Score

	Kontakt (n=73)	Andere Ätiologie (n=73)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	70,2 (16,1)	60,3 (15,6)	2,08E-03
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	70 (95,9%)	58 (79,5%)	0,0677
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	147 (24)	142 (27)	0,637
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	79 (12)	77 (14)	0,639
Diabetes n (%)	16 (21,9%)	29 (39,7%)	0,258
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
Infarktlokalisierung			8,08E-04
„Basale Perforatoren“ n (%)	8 (11,0%)	32 (43,8%)	
„Konvexitätsperforatoren“ n (%)	65 (89,0%)	41 (56,2%)	

Das Alter blieb signifikant höher bei Patienten, deren Infarkt Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zeigte, im Vergleich zu Patienten mit multiplen Infarkten oder Infarkten mit einem Durchmesser > 20 mm (vgl. Abbildung 12).

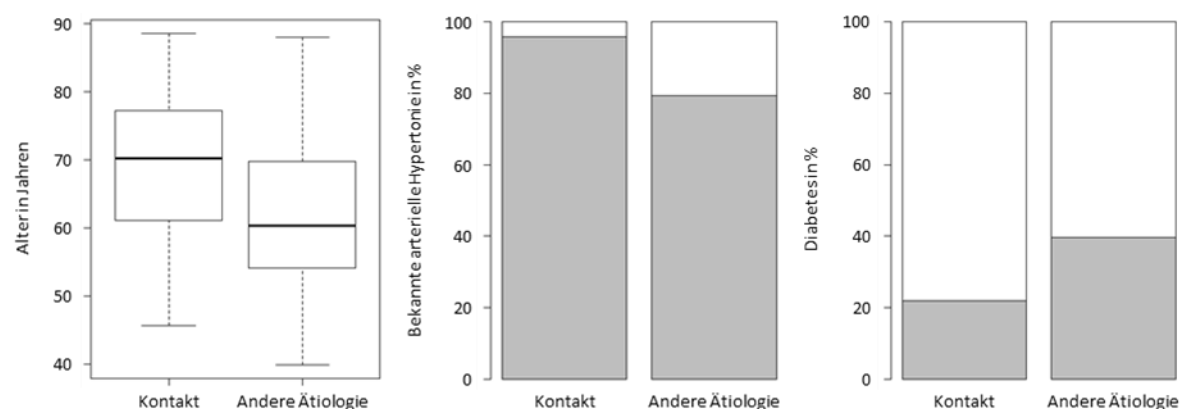


Abbildung 12: Alter, bekannte arterielle Hypertonie und Diabetes in den Gruppen „Kontakt“ und „Andere Ätiologie“ bei gleichwertigem ARWMC-Score

Eine bekannte arterielle Hypertonie war auch im Vergleich dieser Subgruppen häufiger und der systolische Blutdruckwert bei Studienbeginn höher bei Patienten, deren Infarkt Kontakt zu T2-Hyperintensitäten aufwies. Allerdings waren diese Ergebnisse nach Korrektur für multiples Testen knapp unter der Falscherkennungsrate von 5 %. Auch der Unterschied in der Häufigkeit eines Diabetes war noch zu erkennen, jedoch ebenfalls nicht signifikant nach Korrektur für multiple Testung (vgl. Abbildung 12).

Weiterhin signifikant blieben die unterschiedlichen Anteile der Infarktlokalisierung. 89,0 % der Infarkte in der Subgruppe „Kontakt“ und 56,2 % der Infarkte in der Subgruppe „Andere Ätiologie“ waren im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren lokalisiert, der kleinere Anteil jeweils im Versorgungsgebiet der basalen Perforatoren.

4.3.3. Logistische Regression

Die Ergebnisse der logistischen Regression stimmten mit denen der Gruppenvergleiche weitgehend überein (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse der logistischen Regression für die Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf die Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	1,07 (1,05-1,10)	1,16E-06
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannt art. Hypertonie	4,32 (2,03-10,34)	4,69E-03
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,02 (1,00-1,03)	0,0603
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,02 (1,00-1,05)	0,179
Diabetes	0,49 (0,28-0,84)	0,0603
Gesamtcholesterin [mg/dl]	1,00 (0,99-1,00)	0,94
HDL-Cholesterin [mg/dl]	1,02 (1,00-1,03)	0,157
LDL-Cholesterin [mg/dl]	1,00 (0,99-1,01)	0,94
<u>Schlaganfallanamnese:</u>		
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese	1,51 (0,77-2,96)	0,511
Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung	1,08 (0,96-1,21)	0,511
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“	5,39 (2,82-11,10)	2,11E-05
ARWMC-Score	1,29 (1,20-1,39)	2,72E-10
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm]	0,93 (0,89-0,97)	7,53E-03

Große Effektstärken zeigten sich für eine vorbestehende arterielle Hypertonie und die Infarktlokalisierung. Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie erlitten rund viermal so häufig einen

Infarkt mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten, verglichen mit multiplen Infarkten bzw. Infarkten, die einen Durchmesser von > 20 mm aufwiesen.

Signifikante Ergebnisse mit geringen Effektstärken fanden sich für Alter, ARWMC-Score und den Durchmesser der DWI-Läsion.

Diese Unterschiede blieben auch unter einer Berücksichtigung des ARWMC-Scores als „Störvariable“ signifikant (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression für die Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf die Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ nach Kontrolle für ARWMC-Werte

	OR (95% CI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	1.06 (1.03-1.09)	9,60E-05
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte art. Hypertonie	3.40 (1.45-8.88)	7,50E-03
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“	5.70 (2.71-13.02)	4,96E-05
Max. Durchmesser der DWI-Läsion	0.94 (0.89-0.98)	7,50E-03

4.3.4. Behandlungseffekte in der Topographiegruppe „Kontakt“ vs. Kontrollgruppe

Ein Vergleich der Ereigniszeitkurven zu den Endpunkten „erneuter Schlaganfall“ und „vaskuläres Ereignis“ zwischen der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ ergab keinen signifikanten Unterschied.

Auch hier erfolgten weitere Analysen von Ereigniszeitkurven zwischen den Interventionsgruppen „ASS + Placebo“ und „ASS + Clopidogrel“ bzw. zwischen den Subgruppen „normale“ und „intensivierte Blutdrucksenkung“ innerhalb der Gruppe mit multiplen Infarkten oder Infarkten mit einem Durchmesser von > 20 mm. Hierbei ergab sich eine signifikant höhere Auftretenswahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (p-Wert: 0,0233) und eines vaskulären Ereignisses (p-Wert: 0,0147) bei Patienten mit „normaler Blutdrucksenkung“, verglichen mit der Gruppe „intensivierte Blutdrucksenkung“ (vgl. Abbildung 13). Innerhalb der Topographiegruppe „Kontakt“ konnte dieser Behandlungseffekt hingegen nicht gezeigt werden (vgl. 4.2.4.).

Ein Vergleich der Ereignisse zwischen den Interventionsgruppen der Plättchenhemmung konnte in beiden Topographiegruppen „Kontakt“ und „Andere Ätiologie“ keinen Unterschied nachweisen.

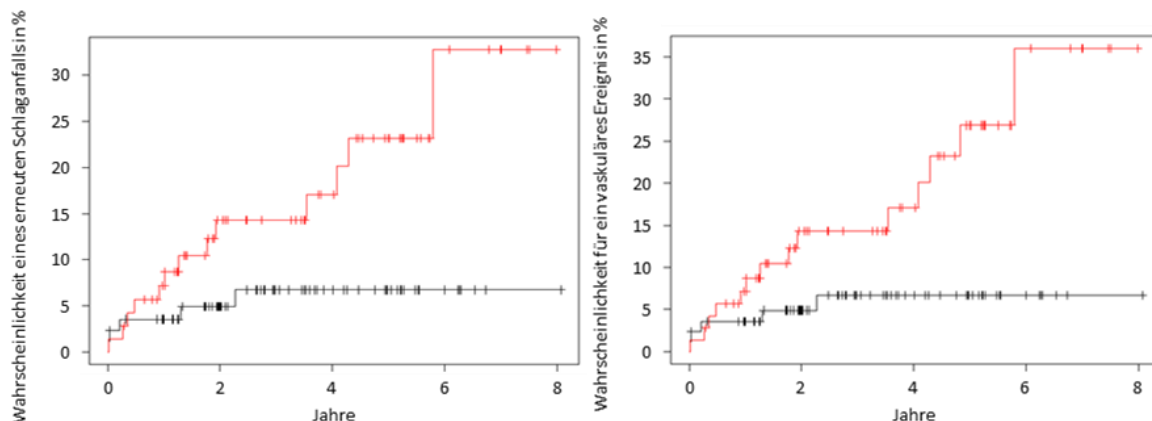


Abbildung 13: Auftretenswahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (p -Wert: 0,0233) und eines vaskulären Ereignisses (p -Wert: 0,0147) innerhalb der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ bezogen auf die Interventionsgruppen „intensivierte Blutdrucksenkung“ (schwarz) und „normale Blutdrucksenkung“ (rot)

Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls und eines vaskulären Ereignisses zeigte auch innerhalb der Interventionsgruppen „ASS + Clopidogrel“, „ASS + Placebo“ und „intensivierte Blutdrucksenkung“ keinen Unterschied zwischen der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“. Bei Patienten, die eine „normale Blutdrucksenkung“ erhielten, zeigte sich allenfalls eine leichte Tendenz für eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der multiplen Infarkte für beide Ereignisse (vgl. Abbildung 14). Diese Unterschiede waren auf einem 5%-Niveau jedoch nicht signifikant (p -Werte: 0,333 für „erneuter Schlaganfall“ und 0,367 für „vaskuläres Ereignis“).

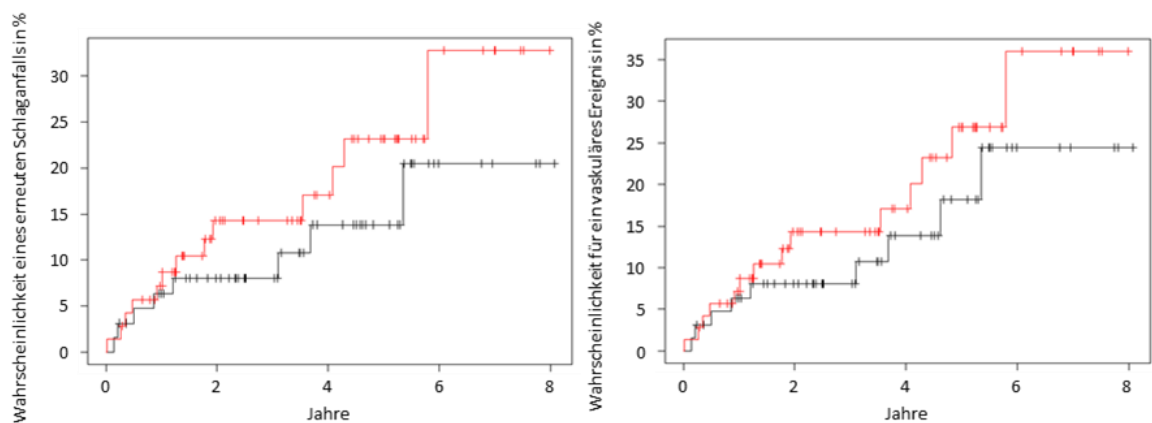


Abbildung 14: Auftretenswahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (p -Wert: 0,333) und eines vaskulären Ereignisses (p -Wert: 0,367) innerhalb der Interventionsgruppe „normale Blutdrucksenkung“ bezogen auf „Kontakt“ (schwarz) und „Andere Ätiologie“ (rot)

4.3.5. Subanalyse an Infarkten der Konvexitätsperforatoren

In der Subgruppe der Infarkte im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren blieben die Unterschiede zwischen den Gruppen „Kontakt“ und „Andere Ätiologie“ größtenteils signifikant bestehen (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18: Unterschiede zwischen Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ innerhalb der Lokalisationsgruppe „Konvexitätsperforatoren“ in Gruppenvergleichen

	Kontakt (n=93)	Andere Ätiologie (n=92)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	71,4 (15,8)	61,9 (15,2)	7,91E-05
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	85 (91,4%)	64 (69,6%)	3,73E-03
Syst. Blutdruck bei Studienbeginn [mmHg]			
Median (IQR)	146 (24)	137,5 (25,4)	0,0126
Diast. Blutdruck bei Studienbeginn [mmHg]			
Median (IQR)	77 (14)	78 (12,5)	0,760
Diabetes n (%)	21 (22,6%)	29 (31,5%)	0,586
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
ARWMC-Score Median (IQR)	11 (5)	6 (5,5)	3,90E-10
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm]			
Median (IQR)	15 (7,5)	19 (11,3)	2,14E-03

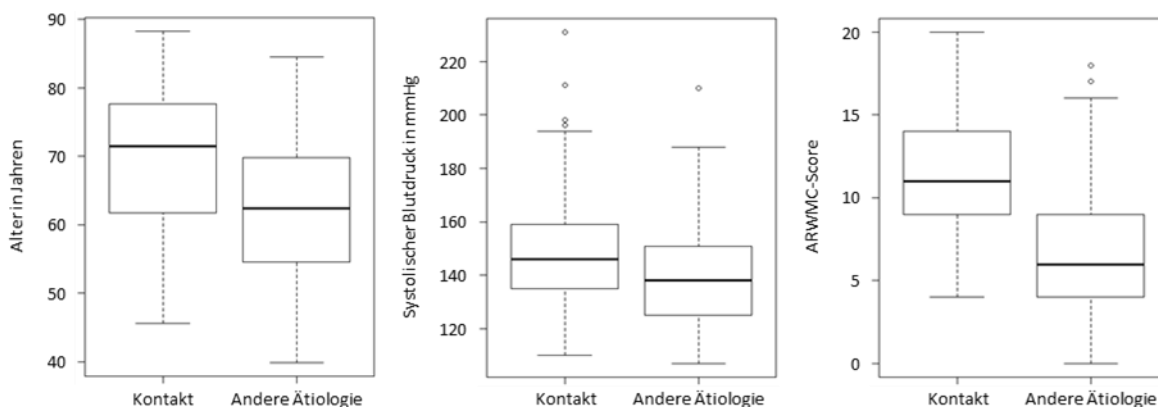


Abbildung 15: Alter, systolischer Blutdruck und ARWMC-Score in der Topographiegruppe „Kontakt“ und der Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ innerhalb der Lokalisationsgruppe „Konvexitätsperforatoren“

Auch innerhalb der „Konvexitätsperforatoren“ waren Patienten, deren Infarkt Kontakt zu T2-Hyperintensitäten zeigte, deutlich älter, hatten häufiger eine bekannte arterielle Hypertonie und zeichneten sich durch einen höheren systolischen Blutdruck bei Studienbeginn aus als Patienten, die multiple Infarkte oder Infarkte mit einem Durchmesser von > 20 mm aufwiesen. Des Weiteren blieb der ARWMC-Score auch hier signifikant höher in der Topographiegruppe „Kontakt“ (vgl. Abbildung 15).

Eine Analyse dieser Untergruppen mittels logistischer Regression bestätigte die Ergebnisse und zeigte in den genannten Eigenschaften ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei Betrachtung der Patienten, deren Infarkte in Corona radiata oder Centrum semiovale lokalisiert waren, zeigten Patienten mit einem hohen ARWMC-Score auch hier häufiger Infarkte der Topographiegruppe „Kontakt“ als Infarkte der Kontrollgruppe. Für Patienten mit einem höheren Alter und einer vorbekannten arteriellen Hypertonie bestand auch innerhalb dieser Subgruppe eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, einen Infarkt mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten zu erleiden (vgl. Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse der logistischen Regression für die Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf die Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ innerhalb der Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	1,07 (1,04-1,10)	1,67E-04
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte arterielle Hypertonie	4,65 (2,07-11,55)	5,05E-03
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,02 (1,01-1,04)	0,0281
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,02 (0,99-1,05)	0,51
Diabetes	0,63 (0,33-1,22)	0,516
<u>Schlaganfallanamnese:</u>		
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese	1,36 (0,62-3,04)	0,811
Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung	1,01 (0,89-1,15)	0,941
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
ARWMC-Score	1,31 (1,20-1,44)	1,48E-07
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm]	0,90 (0,85-0,94)	6,49E-04
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>		
Leichte kognitive Störung	1,94 (1,07-3,55)	0,175

Um neben der Infarktlokalisierung auch einen Einfluss des ARWMC-Scores zu berücksichtigen, führten wir bei Variablen mit signifikanten Unterschieden zwischen diesen Subgruppen zusätzlich eine logistische Regression unter Berücksichtigung des ARWMC-Scores als „Störvariable“ durch (vgl. Tabelle 20). Hierbei blieben die Unterschiede im Alter und der Häufigkeit einer bekannten arteriellen Hypertonie signifikant bestehen.

Tabelle 20: Ergebnisse der logistischen Regression für die Topographiegruppe „Kontakt“ bezogen auf die Kontrollgruppe „Andere Ätiologie“ innerhalb der Infarktlokalisierung „Konvexitätsperforatoren“ nach Kontrolle für ARWMC-Werte

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	1,06 (1,03-1,10)	2,74E-03
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte arterielle Hypertonie	4,42 (1,73-12,49)	3,91E-03
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,03 (1,01-1,05)	5,04E-03
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm]	0,91 (0,86-0,96)	2,74E-03

4.4. Unterschiede klinischer und demographischer Daten zwischen unterschiedlichen Infarktlokalisationen

Um einen möglichen Einfluss der Infarktlokalisation auf die Unterschiede zwischen den Topographiegruppen zu ermitteln, verglichen wir innerhalb der Topographiegruppe mit der höchsten Anzahl der Patienten, also der Gruppe mit Infarkten ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten, die unterschiedlichen Infarktlokalisationen miteinander. Dabei waren Infarkte von 590 Patienten im Versorgungsgebiet der basalen Perforatoren (Thalamus, Capsula interna oder in den Basalganglien) lokalisiert. Die restlichen 174 Patienten dieser Topographiegruppe wiesen Infarkte im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren (Corona radiata oder Centrum semiovale) auf.

4.4.1. Gruppenvergleiche

Ein Vergleich dieser Subgruppen konnte in den bisher relevanten Eigenschaften Alter, bekannte arterielle Hypertonie, Blutdruckwerte bei Studienbeginn und Diabetes keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Gering, aber signifikant, waren jedoch die Unterschiede im klinischen Syndrom des akuten Infarkts, in der Höhe des ARWMC-Scores und in der Größe der Infarktläsion in der DWI-Sequenz. Patienten, deren Infarkte im Versorgungsgebiet der basalen Perforatoren lokalisiert waren, wiesen einen höheren ARWMC-Score und einen kleineren Durchmesser der Infarktläsion in der DWI-Sequenz auf, verglichen mit Patienten, deren Infarkte im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren lagen (vgl. Abbildung 16 und Tabelle 21).

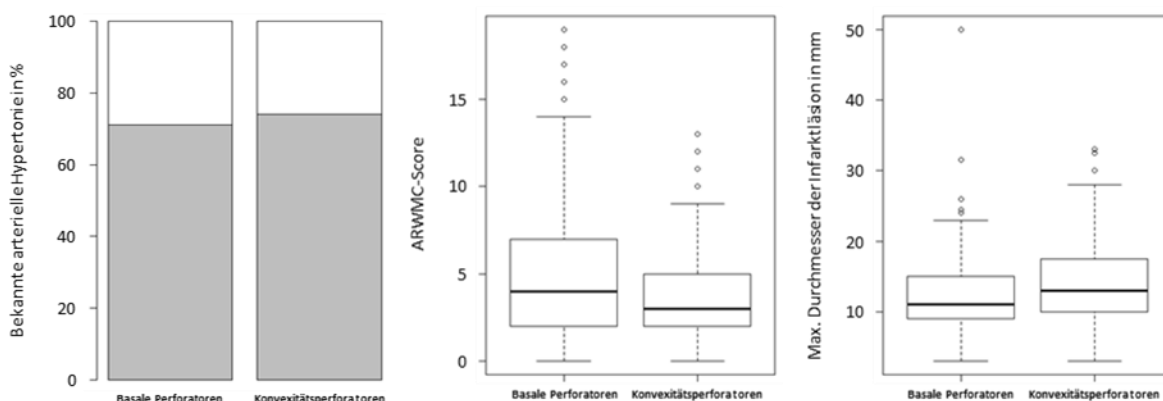


Abbildung 16: Bekannte arterielle Hypertonie, ARWMC-Score und max. Durchmesser der Infarktläsion in der DWI-Sequenz in den Lokalisationsgruppen „Basale Perforatoren“ und „Konvexitätsperforatoren“

Tabelle 21: Unterschiede zwischen Lokalisationsgruppe „Basale Perforatoren“ und „Konvexitätsperforatoren“ in Gruppenvergleichen

	Basale Perforatoren (n=590)	Konvexitätsperforatoren (n=174)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>			
Alter Median (IQR)	61,4 (15,8)	60,4 (16,5)	0,827
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Bekannte art. Hypertonie n (%)	419 (71,0%)	129 (74,1%)	0,922
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	139,5 (25)	138 (19)	0,612
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg] Median (IQR)	77 (13,8)	77 (14)	1
Diabetes n (%)	213 (36,1%)	65 (37,4%)	0,991
<u>Schlaganfallanamnese:</u>			
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese n (%)	41 (6,9%)	16 (9,2%)	0,922
Subkortikaler Infarkt u./o. TIA in der Eigenanamnese n (%)	75 (12,7%)	22 (12,6%)	1
Anzahl alter subkortikaler Infarkte in der Bildgebung Median (IQR)	0 (1)	0 (0)	0,398
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>			
Klinisches Syndrom des akuten Infarkts			3,79E-08
Rein motorisch n (%)	132 (22,4%)	61 (35,1%)	
Rein sensorisch n (%)	126 (21,4%)	3 (1,7%)	
Sensomotorisch n (%)	202 (34,2%)	58 (33,3%)	
Ataktische Hemiparese n (%)	48 (8,1%)	19 (10,9%)	
Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom n (%)	30 (5,1%)	21 (12,1%)	
Andere n (%)	52 (8,8%)	12 (6,9%)	
ARWMC-Score Median (IQR)	4 (5)	3 (3)	1,02E-05
Max. Durchmesser der DWI-Läsion [mm] Median (IQR)	11 (6)	13 (7,5)	1,80E-06
<u>Körperliche und neurologische Einschränkungen nach dem Schlaganfall:</u>			
Leichte kognitive Störung n (%)	245 (41,5%)	66 (37,9%)	0,922

4.4.2. Logistische Regression

Die berechneten Odds Ratios für einen Vergleich der Infarktlokalisationen zeigten ähnliche Ergebnisse. Signifikante Unterschiede zeigten sich nur in der Höhe des ARWMC-Scores, der Größe der Infarktläsion und der Art des klinischen Infarktsyndroms (vgl. Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse der logistischen Regression für Infarkte der Konvexitätsperforatoren bezogen auf Infarkte der basalen Perforatoren

	OR (95% KI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Demographische Eigenschaften:</u>		
Alter	0,99 (0,97-1,00)	0,604
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>		
Bekannte art. Hypertonie	1,17 (0,80-1,73)	0,896
Syst. BD bei Studienbeginn [mmHg]	0,99 (0,98-1,00)	0,561
Diast. BD bei Studienbeginn [mmHg]	1,00 (0,98-1,01)	0,903
Diabetes	1,06 (0,74-1,49)	0,948
<u>Schlaganfallanamnese:</u>		
Subkortikaler Infarkt in der Eigenanamnese	1,35 (0,72-2,43)	0,857
Anzahl alter subkortikaler Infarktläsionen in der Bildgebung	0,99 (0,85-1,13)	0,958
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Klinisches Syndrom des akuten Infarkts		
Rein sensorisch	0,05 (0,01-0,14)	1,31E-05
Sensomotorisch	0,62 (0,41-0,95)	0,195
Ataktische Hemiparese	0,86 (0,46-1,56)	0,903
Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom	1,51 (0,80-2,85)	0,720
Andere	0,50 (0,24-0,98)	0,288
ARWMC-Score	0,86 (0,81-0,91)	1,31E-05
Max. Durchmesser der DWI-Läsion	1,10 (1,07-1,14)	1,09E-06

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe des ARWMC-Scores und der Größe der Infarktläsion bzw. der Art des klinischen Infarktsyndroms zu berücksichtigen, erfolgte eine erneute logistische Regression für diese Eigenschaften unter Berücksichtigung des ARWMC-Scores als „Störvariable“. Hierbei blieben die Unterschiede signifikant bestehen (vgl. Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse der logistischen Regression für Infarkte der Konvexitätsperforatoren bezogen auf Infarkte der basalen Perforatoren nach Kontrolle für ARWMC-Werte

	OR (95% CI)	P-Wert (korrigiert)
<u>Eigenschaften des Infarkts/Gehirns:</u>		
Klinisches Syndrom des akuten Infarkts		
Rein sensorisch	0,05 (0,01-0,14)	2,21E-06
Sensomotorisch	0,58 (0,38-0,90)	0,0264
Ataktische Hemiparese	0,90 (0,47-1,67)	0,742
Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom	1,55 (0,80-2,99)	0,222
Andere	0,43 (0,20-0,85)	0,0266
Max. Durchmesser der DWI-Läsion	1,10 (1,06-1,14)	3,60E-07

5. Diskussion

Eine zerebrale Mikroangiopathie verursacht bis zu 25 % der ischämischen Schlaganfälle (Pantoni 2010). Eine mikroangiopathische Infarktätiologie ist in der Klinik weitgehend eine Ausschlussdiagnose. Es gibt keine diagnostischen Merkmale, die eine Mikroangiopathie als Ursache sichern. Wir versuchten mit dieser Arbeit herauszufinden, ob eine bestimmte Infarkttopographie auf eine mikroangiopathische Genese des Infarkts hinweisen könnte.

5.1. Zerebrale Mikroangiopathie und T2-Hyperintensitäten

Die Diagnose einer Mikroangiopathie kann, mit Ausnahme der hereditären Formen, ohne histopathologischen Befund nicht eindeutig gestellt werden. Die häufigste Form der Mikroangiopathie ist assoziiert mit höherem Alter, Diabetes mellitus und vor allem einer arteriellen Hypertonie (Furuta, Ishii et al. 1991, Pantoni 2010). Der MRT-Befund einer Mikroangiopathie ist u.a. gekennzeichnet durch kleine subkortikale Infarkte und T2-Hyperintensitäten.

T2-Hyperintensitäten treten vor allem, aber nicht nur, im Rahmen einer Mikroangiopathie auf und die Pathogenese dieser Erscheinungen in der Bildgebung ist noch nicht vollständig geklärt. Jedoch spielen Veränderungen der kleinsten Arterien und Arteriolen, wie sie bei einer Mikroangiopathie auftreten, eine zentrale Rolle in den meisten Erklärungsmodellen (Pantoni 2002). Vermutet wird vor allem eine ischämische Genese.

In dieser Arbeit waren Patienten mit kleinen subkortikalen Infarkten, die Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten aufwiesen (Topographiegruppe „Kontakt“), älter und litten häufiger an einer bekannten arteriellen Hypertonie als Patienten mit einem kleinen subkortikalen Infarkt ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten (Topographiegruppe „Kein Kontakt“) und als Patienten der Kontrollgruppe („Andere Ätiologie“). Ein Diabetes mellitus war hingegen seltener in der Topographiegruppe „Kontakt“. Auffallend war, dass der ARWMC-Score als Maß für das Ausmaß der vorbestehenden T2-Hyperintensitäten deutlich höher in der Gruppe der Infarkte mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten war als in den Gruppen „Kein Kontakt“ und „Andere Ätiologie“.

In Bezug auf die dargestellten signifikanten Unterschiede der Topographiegruppen ist bekannt, dass sowohl die Mikroangiopathie als auch T2-Hyperintensitäten mit höherem Alter und einer arteriellen Hypertonie assoziiert sind (Basile, Pantoni et al. 2006). In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der Schweregrad der T2-Hyperintensitäten mit steigendem Alter und steigender Häufigkeit einer Hypertonie unabhängig voneinander bei Patienten ohne Schlaganfall

zunimmt (Liao, Cooper et al. 1996, Longstreth, Manolio et al. 1996, Dufouil, de Kersaint-Gilly et al. 2001, Basile, Pantoni et al. 2006). In einer anderen Studie konnte die Progression von T2-Hyperintensitäten durch aktive Blutdrucksenkung vermindert werden (Dufouil, Chalmers et al. 2005, Pantoni 2010). Der Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren ist jedoch heterogen in der Literatur (Ylikoski, Erkinjuntti et al. 1995, Longstreth, Manolio et al. 1996, Basile, Pantoni et al. 2006).

Da sich in unseren Analysen zeigte, dass in der Gruppe der Patienten, deren Infarkt Kontakt zu T2-Hyperintensitäten aufwies, ein signifikant höherer ARWMC-Score vorlag und damit die T2-Hyperintensitäten generell häufiger bzw. in einem stärkeren Ausmaß als in der Gruppe ohne Kontakt und in der Kontrollgruppe auftraten, ist es daher nicht überraschend, dass in der Gruppe „Kontakt“ die Patienten deutlich älter waren und häufiger eine arterielle Hypertonie aufwiesen. Bei einem stärkeren Ausmaß der T2-Hyperintensitäten ergibt sich auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Infarkt mit Kontakt zu diesen T2-Hyperintensitäten. Es erfolgten daher Analysen mit Korrektur für diesen Einflussfaktor. Nach Korrektur für den ARWMC-Score blieben Patienten in der „Kontakt“-Gruppe weiterhin signifikant älter als Patienten der Kontrollgruppe und zeigten häufiger eine bekannte arterielle Hypertonie als Patienten mit Infarkten ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten. Dies könnte bedeuten, dass der Effekt des Alters und der arteriellen Hypertonie auf die Topographie zumindest teilweise unabhängig vom Ausmaß der T2-Hyperintensitäten ist.

5.2. Risikofaktoren verschiedener Schlaganfallätiologien

Die häufigste Form der Mikroangiopathie ist assoziiert mit höherem Alter, Diabetes und vor allem einer arteriellen Hypertonie (Furuta, Ishii et al. 1991, Pantoni 2010). Da den kleinen subkortikalen Infarkten (auch als lakunäre Infarkte bezeichnet) hauptsächlich eine Mikroangiopathie als Ursache zugeschrieben wird, herrscht die weit verbreitete Meinung, dass eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus häufiger bei lakunären Infarkten auftreten als bei nicht-lakunären Infarkten. Nicht-lakunäre Infarkte sind größere (> 20 mm Durchmesser) oder/und nicht subkortikale Infarkte, bei denen man von anderen Ursachen, v.a. einer Makroangiopathie ausgeht (Harold P. Adams Jr., Birgitte H. Bendixen et al. 1993).

Es muss jedoch beachtet werden, dass die arterielle Hypertonie, genauso wie der Diabetes mellitus, Risikofaktoren für sowohl eine Mikro- als auch eine Makroangiopathie darstellen. Mikro- und Makroangiopathie treten zudem auch häufig nebeneinander auf, was eine klare Unterscheidung der beiden Ätiologien erschwert (Skrha 2003, Bang, Chung et al. 2016).

Nach Kontrolle für weitere Einflussfaktoren, wie das Ausmaß der T2-Hyperintensitäten und die Infarktlokalisierung, zeigte sich in dieser Arbeit letztlich nur bei der arteriellen Hypertonie eine durchgehend signifikante Assoziation zur Topographiegruppe „Kontakt“.

Mehrere Studien verfolgten bereits das Ziel, unterschiedliche Infarktetiologien anhand von Risikofaktorprofilen zu unterscheiden. Hierbei kam es, auch bezogen auf die arterielle Hypertonie, zu heterogenen Ergebnissen.

Eine Londoner Studie verglich Risikofaktorprofile von 414 Patienten mit lakunären Infarkten und 471 Patienten mit nicht-lakunären Infarkten mit 734 Patienten aus einer bevölkerungsbasierten Kontrollgruppe ohne Schlaganfälle. Hierbei war eine arterielle Hypertonie, auch nach Kontrolle für andere vaskuläre Risikofaktoren, signifikant häufiger in der Gruppe mit lakunären Infarkten zu finden gegenüber der Kontrollgruppe, aber auch gegenüber der Gruppe mit nicht-lakunären Infarkten. Eine pAVK, ein Myokardinfarkt, Rauchen und Hypercholesterinämie traten hingegen häufiger in der Gruppe mit nicht-lakunären Infarkten auf, verglichen mit der Gruppe aus lakunären Infarkten (Khan, Porteous et al. 2007). Diese Faktoren passen gut zu einer (möglicherweise generalisierten) Makroangiopathie.

Eine weitere große Studie mit 2875 Patienten aus 5 Schlaganfallregistern fand jedoch keinen Unterschied in der Auftretenshäufigkeit einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus zwischen lakunären und nicht-lakunären Infarkten (Jackson, Hutchison et al. 2010).

Eine Analyse aus zwei klinischen Studien mit hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Schlaganfallpatienten (Oxford Vascular Study = OXVASC und Oxfordshire Community stroke Project = OCSP) mit insgesamt 647 Patienten zeigte unterschiedliche Risikofaktorprofile zwischen den Infarktetiologien. Die Einteilung in unterschiedliche Infarktetiologien erfolgte nach der TOAST-Klassifikation. Mikroangiopathische Infarkte waren im Vergleich zu makroangiopathischen Infarkten nicht mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert (Schulz and Rothwell 2003). Eine Metaanalyse aus OXVASC, OCSP und zwei weiteren klinischen bevölkerungsbasierten Studien (Rochester und Erlangen) konnte nur in einer Studie eine Assoziation zwischen mikroangiopathischen Infarkten und einer arteriellen Hypertonie im Vergleich zu makroangiopathischen Infarkten zeigen (Schulz and Rothwell 2003, Khan, Porteous et al. 2007).

Konstant war in einer Metaanalyse über mehrere Studien die Tatsache, dass andere potentielle Ursachen, wie eine kardiale Emboliequelle oder eine relevante Carotisstenose, signifikant häufiger bei nicht-lakunären Infarkten zu finden waren als bei lakunären Infarkten. Des Weiteren fand man eine ischämische Kardiomyopathie durchgehend häufiger bei nicht-lakunären Infarkten (Jackson, Hutchison et al. 2010). Eine niedrigere Prävalenz an Arteriosklerose der Carotiden und der

Koronararterien bei lakunären Infarkten verleitet zu der Annahme, dass eine Arteriosklerose der anderen Arterien, wie z.B. den hirnversorgenden Gefäßen, bei lakunären Infarkten im Vergleich zu nicht-lakunären Infarkten weniger wahrscheinlich ist. Dies bekräftigt wiederum die Vermutung, dass lakunären Infarkten, also vermuteten mikroangiopathischen Infarkten, eine andere nicht-arteriosklerotische Pathogenese zugrunde liegen könnte (Jackson, Hutchison et al. 2010). Dies würde zur Pathogenese der Mikroangiopathie passen. Es gilt jedoch zu beachten, dass sich die Einteilung in Infarktetiologien bzw. lakunäre und nichtlakunäre Infarkte häufig an Risikofaktoren orientiert und dabei das Vorhandensein einer kardialen Emboliequelle oder einer relevanten Carotisstenose zum Teil als Ausschlusskriterium für einen lakunären Infarkt gilt (Harold P. Adams Jr., Birgitte H. Bendixen et al. 1993).

Auch in dieser Arbeit wurden kleine subkortikale Infarkte anhand der TOAST-Klassifikation ausgewählt und damit Patienten mit einer relevanten ipsilateralen zervikalen Carotisstenose ($\geq 50\%$) oder therapiebedürftigen kardioembolischen Ursache ausgeschlossen (Benavente, White et al. 2011). Nach neueren Erkenntnissen enthalten Patientenkollektive mit nicht-lakunären Infarkten, die oben genannte Kriterien erfüllen, noch immer einen großen Anteil an ursächlichen Embolien durch Thrombembolien aus nicht-stenosierenden Carotisplaques oder kardioembolischen Ursachen, z.B. bei nicht-entdecktem Vorhofflimmern (Hart, Diener et al. 2014, Nouh, Hussain et al. 2016, Hart, Catanese et al. 2017, Schabitz, Kohrmann et al. 2020). Würde man diese Erkenntnisse auf lakunäre Infarkte übertragen, würde das bedeuten, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit trotz sorgfältiger Auswahlkriterien noch immer einen gewissen Anteil nicht-mikroangiopathischer Infarkte enthalten hat. Wäre eine Unterscheidung der verschiedenen Infarktetiologien anhand der Topographie möglich, würde das somit die weitere Therapie und Prognose der Schlaganfallpatienten relevant beeinflussen.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit könnte man bei signifikant häufigerem Auftreten einer arteriellen Hypertonie in der „Kontakt“-Gruppe vermuten, dass kleine subkortikale Infarkte mit Kontakt zu T2-Hyperintensitäten eher eine mikroangiopathische Infarktgenese aufweisen könnten, verglichen mit kleinen subkortikalen Infarkten ohne Kontakt zu T2-Hyperintensitäten. Laut einer weiteren Studie zeigen 36 % der Patienten mit klinisch und radiologisch lakunärem Infarkt eine potentielle andere Ursache als eine zerebrale Mikroangiopathie (Baumgartner, Sidler et al. 2003). Diese Studie teilte 244 Schlaganfallpatienten mit einem lakunären Infarkt in zwei Gruppen auf. Eine Gruppe enthielt Patienten mit lakunären Infarkten und einer potentiellen anderen Ursache als Mikroangiopathie (z.B. eine kardiale Emboliequelle, relevante Carotisstenose etc.). Die andere Gruppe bestand aus Patienten mit lakunären Infarkten ohne andere potentielle Ursache. Es fand sich eine höhere Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in der Gruppe aus lakunären Infarkten mit einer potentiellen anderen Ursache als Mikroangiopathie gegenüber der Gruppe mit lakunären

Infarkten ohne andere potentielle Ursache. Wenn man davon ausgeht, dass die potentiellen anderen Ursachen auch die tatsächliche Ursache des subkortikalen Infarkts darstellen, widerspricht dieses Ergebnis der Annahme einer Mikroangiopathie mit anderer Pathogenese und verstärktem Auftreten einer arteriellen Hypertonie in der Gruppe ohne potentielle andere Ursachen. Allerdings beweist die Anwesenheit einer möglichen anderen Ursache nicht, dass diese auch ursächlich für den Infarkt ist (Baumgartner, Sidler et al. 2003).

Generell hat ein Vergleich von Risikofaktorprofilen viele methodische Probleme (Jackson and Sudlow 2005). Ein systematischer Review über 28 Studien, die Risikofaktorprofile verschiedener Schlaganfallätiologien verglichen, konnte sehr gut zeigen, dass der Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes von der Klassifikation der Schlaganfall-Subtypen abhängt. Unterschiede zwischen kleinen subkortikalen Infarkten und größeren oder nicht subkortikalen Infarkten waren nur nachweisbar, wenn ein Klassifikationssystem benutzt wurde, in dem Risikofaktoren eine Rolle spielten. In diesen Fällen zeigte sich ein häufigeres Auftreten einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes bei kleinen subkortikalen Infarkten (Jackson and Sudlow 2005).

Nach Kontrolle für weitere Einflussfaktoren, wie das Ausmaß der T2-Hyperintensitäten und die Infarktlokalisierung, zeigte sich in dieser Arbeit nur bei der arteriellen Hypertonie eine durchgehend signifikante Assoziation zur Topographiegruppe „Kontakt“. Da eine Assoziation zwischen einer arteriellen Hypertonie und einer bestimmten Infarktätiologie, wie bereits erwähnt, in mehreren Studien heterogene Resultate lieferte, kann man anhand dieses Ergebnisses kaum eine Vermutung zur zugrunde liegenden Ätiologie aufstellen. Des Weiteren stellt die arterielle Hypertonie eine generell sehr häufige Nebendiagnose dar und kommt als Risikofaktor mehrerer Schlaganfall-ätiologien infrage.

5.3. Infarktlokalisierung

Zwischen den beiden Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ gab es auch einen Unterschied in der Infarktlokalisierung bzw. dem arteriellen Versorgungsgebiet der Infarkte. Kleine subkortikale Infarkte mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten lagen vor allem im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren, Infarkte ohne (Kontakt zu) T2-Hyperintensitäten lagen vorwiegend im Versorgungsgebiet der basalen Perforatoren. V.a. arterielle Verschlüsse der basalen Perforatoren können durch ihren direkten Abgang aus den großen Hirnarterien durch andere Ätiologien wie eine Makroangiopathie der hirnversorgenden Gefäße oder kardiale Embolien entstehen. Bezogen auf lentikulostriale Infarkte (durch einen Verschluss basaler Perforatoren aus

dem initialen Segment der A. cerebri media) wird sogar der Hauptmechanismus als kardioembolisch beschrieben (Decavel, Vuillier et al. 2012), da in einer Studie in fast 50 % der Fälle eine kardiale Ursache gefunden werden konnte (Donnan, Bladin et al. 1991). Typischerweise sind diese lentikulostriatalen Infarkte größer und wären damit in unserer Kontrollgruppe verortet. Allerdings ist es gut vorstellbar, dass eine Thrombembolie nur ein einzelnes perforierendes Gefäß verschließt und somit einen mikroangiopathischen Infarkt nachahmt.

Vergleichende Analysen von kleinen subkortikalen Infarkten, die ausschließlich im Versorgungsgebiet der Konvexitätsperforatoren lagen, ergaben zwischen den Gruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ ein höheres Alter und eine signifikant höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie in der „Kontakt“-Gruppe. Nach Korrektur für die Ausprägung der T2-Hyperintensitäten war dieser Unterschied allerdings nicht mehr darstellbar, was in diesem Fall für einen starken Einfluss der T2-Hyperintensitäten auf die Topographie spricht.

5.4. Behandlungseffekte

Die Behandlung mit einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung (ASS + Clopidogrel) zeigte gegenüber einer Placebobehandlung (ASS + Placebo) nur innerhalb der Gruppe „Kein Kontakt“ einen Effekt, gemessen an den Endpunkten „erneuter Schlaganfall“ und „vaskuläres Ereignis“. Ein Behandlungseffekt in der Gruppe „Kontakt“ konnte nicht dargestellt werden. Bei 764 Patienten in der „Kein Kontakt“-Gruppe gegenüber 105 Patienten in der „Kontakt“-Gruppe ist der fehlende Therapieeffekt in der Topographiegruppe „Kontakt“ jedoch vermutlich auf die kleinere Gruppengröße und die damit reduzierte Trennschärfe/Teststärke zurückzuführen.

Eine intensivierete Blutdrucksenkung zeigte nur innerhalb der Kontrollgruppe einen positiven Effekt auf das zukünftige Auftreten eines erneuten Schlaganfalls und eines vaskulären Ereignisses. Innerhalb der Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ war dieser Effekt nicht nachweisbar. Dieser Befund überrascht, da eine bekannte arterielle Hypertonie deutlich häufiger in der „Kontakt“-Gruppe vorlag, verglichen mit der Kontrollgruppe. Eine intensivierete Blutdrucksenkung scheint jedoch in dieser Subgruppe keinen vorteilhaften Effekt zu haben. Womöglich waren Patienten mit einer bekannten arteriellen Hypertonie vor dem Schlaganfall bereits gut mit antihypertensiver Medikation behandelt und eingestellt, so dass eine weitere intensivierete Blutdrucksenkung keinen wesentlichen Effekt mehr zeigte. In der Kontrollgruppe mit niedrigerer Prävalenz an bekannter arterieller Hypertonie könnte ein größerer Anteil an bis dahin unentdeckter arterieller Hypertonie vorliegen. In diesen Fällen könnte eine intensivierete Blutdrucksenkung einen größeren Effekt gezeigt haben.

Andere mögliche Einflussfaktoren auf den Behandlungseffekt, wie z.B. das Alter oder das Ausmaß der T2-Hyperintensitäten, unterschieden sich zwischen den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“. Da sich auch in der Topographiegruppe „Kein Kontakt“ kein Behandlungseffekt zeigte, scheinen diese Faktoren keinen wesentlichen Einfluss auf den Effekt einer intensivierten Blutdrucksenkung zu haben.

In der Gesamtkohorte der SPS3-Studie konnte durch eine intensivierte Blutdrucksenkung eine signifikante Senkung intrazerebraler Blutungen (um 63 %) erzielt werden (Benavente, Group et al. 2013). Dieses Ergebnis scheint, nach den Analysen in dieser Arbeit, überraschenderweise wohl stark von nicht-mikroangiopathischen Infarkten getrieben zu sein. Dieses etwas kontroverse Ergebnis liefert einen Hinweis dafür, dass es sich bei den Topographiegruppen dieser Arbeit tatsächlich um prognostisch relevante Subgruppen handeln könnte. Eine intensivierte Blutdrucksenkung könnte demnach v.a. bei nicht-mikroangiopathischen Infarkten einen entscheidenden prognostischen Vorteil bieten.

5.5. Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Eine Stärke dieser Arbeit ist der große Datensatz an 1025 Patienten mit kleinen subkortikalen Infarkten und mutmaßlich mikroangiopathischer Infarktgenese, verbunden mit einer umfangreichen Sammlung an klinischen und demographischen Eigenschaften der betroffenen Patienten. Damit liegt eine umfassende Charakterisierung der Patienten vor.

Eine weitere Stärke ist das vorhandene zugehörige Bildgebungsmaterial aus verschiedenen MRT-Sequenzen. Hiermit konnten registrierte Bilder erzeugt werden, mit deren Hilfe eine verlässliche Auswertung der Topographie möglich war. Die visuelle Bewertung der Topographie konnte somit anhand einer systematischen Rating-Skala mit guter Reliabilität erfolgen.

Die größte Limitation dieser Arbeit ist, dass die Diagnose einer Mikroangiopathie, mit Ausnahme der hereditären Formen, ohne histopathologischen Befund nicht eindeutig gestellt werden kann. Des Weiteren orientierten sich die Kriterien für die Aufnahme in die SPS3-Studienkohorte, die in dieser Arbeit verwendet wurde, an der TOAST Klassifikation der Schlaganfälle, die auch Risikofaktoren berücksichtigt (Harold P. Adams Jr., Birgitte H. Bendixen et al. 1993). Hierdurch kann bei einem Vergleich von Risikofaktoren eine Verzerrung der Ergebnisse entstehen, da viele Risikofaktoren miteinander assoziiert sind. Besser und aussagekräftiger wäre daher der gleiche Bildgebungsansatz dieser Arbeit verbunden mit histopathologischen Untersuchungen. Histopathologische Untersuchungen sind allerdings *de facto* nur *post mortem* und unter hohem logistischem Aufwand möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass bei kleinen Infarkten meist

eine lange Zeitspanne zwischen dem Ereignis und dem Tod der Person liegt. Dieser Ansatz ist daher in der Realität schwer umsetzbar.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass der Datensatz aus einer multizentrischen Studie stammt und damit keine einheitlichen/standardisierten Untersuchungen der Risikofaktoren und anderer infrage kommender ätiologischer Faktoren, wie z.B. eine Duplexsonographie zur Feststellung einer Carotisstenose oder eine Echokardiographie und ein Langzeit-EKG im Hinblick auf eine kardiale Emboliequelle, vorlagen. Auch die Qualität der MRT-Bildgebung variierte stark zwischen den verschiedenen medizinischen Versorgungszentren, da kein über die Zentren harmonisiertes Bildgebungsprotokoll zum Einsatz kam.

Des Weiteren bestand die Patientenkohorte nur aus hospitalisierten Patienten und ist daher nur eingeschränkt vergleichbar zu bevölkerungsbasierten Arbeiten. 10 – 40 % der Schlaganfallpatienten werden nicht stationär behandelt (Giroud, Lemesle et al. 1997, Sudlow and Warlow 1997), was insbesondere für die Analyse kleiner subkortikaler Infarkte relevant sein kann. Prävalenzen von Risikofaktoren und Schlaganfall-Subtypen unterscheiden sich zwischen hospitalisierten und nicht hospitalisierten Patienten (Schulz and Rothwell 2003). In einer Metaanalyse von bevölkerungsbasierten Studien war eine, in Klinik-basierten Studien gezeigte, Assoziation zwischen mikroangiopathisch verursachten Infarkten und einer arteriellen Hypertonie (Gandolfo, Caponnetto et al. 1988, You, McNeil et al. 1995) nur noch sehr gering ausgeprägt (Schulz and Rothwell 2003). Eine Klinik-basierte Assoziation zu Diabetes war in bevölkerungsbasierten Studien nicht mehr nachweisbar. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher nicht repräsentativ für die Bevölkerung und können nicht ohne Weiteres verallgemeinert werden.

Einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse könnte womöglich auch die Tatsache haben, dass in dieser Arbeit nur symptomatische Infarkte aufgenommen wurden. Viele mikroangiopathische Infarkte sind klinisch stumm. Für ein allgemeingültigeres Bild wäre eine Betrachtung symptomatischer und asymptomatischer Infarkte sicherlich aussagekräftiger. Asymptomatische Infarkte im akuten Stadium systematisch radiologisch zu erfassen, erfordert jedoch einen hohen logistischen Aufwand, beispielsweise durch hochfrequente Serienuntersuchungen mittels MRT (Ter Telgte, Wiegertjes et al. 2018, Ter Telgte, Wiegertjes et al. 2019).

6. Zusammenfassung

Ein kleiner subkortikaler Hirninfarkt kann verschiedene Ursachen haben (Gan, Sacco et al. 1997, Wong, Gao et al. 2002, Benavente, White et al. 2005). Es wird vermutet, dass ein Großteil durch eine zerebrale Mikroangiopathie verursacht wird. Der Nachweis hierfür steht allerdings aus und kleine subkortikale Infarkte können auch auf dem Boden der anderen Schlaganfallätiologien entstehen.

Diese Arbeit zeigt eine starke Assoziation von kleinen subkortikalen Infarkten mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten und einer arteriellen Hypertonie. Dies konnte im Vergleich zu kleinen subkortikalen Infarkten ohne Kontakt und zu einer Kontrollgruppe aus Infarkten mit vermuteter nicht-mikroangiopathischer Ätiologie herausgearbeitet werden. Dieses Ergebnis scheint einen Hinweis dafür zu liefern, dass subkortikale Infarkte mit Kontakt zu vorbestehenden T2-Hyperintensitäten eine zerebrale Mikroangiopathie als Ursache haben könnten. Eine Assoziation zwischen mikroangiopathischen Infarkten und einer arteriellen Hypertonie im Vergleich zu anderen Schlaganfallätiologien wird in verschiedenen Studien allerdings heterogen beschrieben. Des Weiteren beruhen die Ergebnisse dieser Arbeit auf vergleichenden Analysen von Risikofaktorprofilen und einer Vorauswahl von subkortikalen Infarkten, die sich an einem Klassifikationsmodell von Schlaganfällen orientiert, das auch Risikofaktoren beinhaltet und dadurch zu verfälschten Ergebnissen führen kann (Jackson and Sudlow 2005).

Letztlich lässt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit schlussfolgern, dass – entgegen der präspezifizierten Hypothese – die Infarkttopographie zu T2-Hyperintensitäten keinen entscheidenden Mehrwert bei der Bestimmung der Infarktätiologie liefert.

Jedoch kristallisierten sich womöglich prognostisch relevante Subgruppen heraus. Eine intensivierte Blutdrucksenkung zeigte nur innerhalb der Kontrollgruppe mit vermuteter anderer Ätiologie einen positiven Effekt auf das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder eines vaskulären Ereignisses. Dieser Effekt ließ sich in den Topographiegruppen „Kontakt“ und „Kein Kontakt“ nicht nachweisen, obwohl in der „Kontakt“-Gruppe eine bekannte arterielle Hypertonie signifikant häufiger auftrat. Dies könnte bedeuten, dass eine intensivierte Blutdrucksenkung v.a. bei nicht-mikroangiopathischen Infarkten einen entscheidenden prognostischen Vorteil bietet.

Auch wenn vermutlich der Großteil subkortikaler Infarkte durch eine zerebrale Mikroangiopathie verursacht wird, sollten weiterhin alle Patienten mit einem kleinen subkortikalen Hirninfarkt auf andere Ätiologien, wie eine mögliche kardiale Emboliequelle, eine Carotisstenose oder auch komplexe nicht-stenosierende Plaques der großen hirnversorgenden Gefäße, untersucht werden (Benavente, White et al. 2005).

Literaturverzeichnis

Allen, L., A. Hasso, J. Handwerker and H. Farid (2014). "Sequenzspezifische MR-Bildgebungsbefunde als Hilfsmittel zur Datierung des ischämischen Schlaganfalls." Neuroradiologie Scan **04**(01): 45-59.

Bang, O. Y., J. W. Chung, S. Ryoo, G. J. Moon, G. M. Kim, C. S. Chung and K. H. Lee (2016). "Brain microangiopathy and macroangiopathy share common risk factors and biomarkers." Atherosclerosis **246**: 71-77.

Basile, A. M., L. Pantoni, G. Pracucci, K. Asplund, H. Chabriat, T. Erkinjuntti, F. Fazekas, J. M. Ferro, M. Hennerici, J. O'Brien, P. Scheltens, M. C. Visser, L. O. Wahlund, G. Waldemar, A. Wallin, D. Inzitari and L. S. Group (2006). "Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study." Cerebrovasc Dis **21**(5-6): 315-322.

Baumgartner, R. W., C. Sidler, M. Mosso and D. Georgiadis (2003). "Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease." Stroke **34**(3): 653-659.

Benavente, O., C. L. White and A. M. Roldan (2005). "Small vessel strokes." Curr Cardiol Rep **7**(1): 23-28.

Benavente, O. R., S. S. Group, C. S. Coffey, R. Conwit, R. G. Hart, L. A. McClure, L. A. Pearce, P. E. Pergola and J. M. Szychowski (2013). "Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial." Lancet **382**(9891): 507-515.

Benavente, O. R., S. Investigators, R. G. Hart, L. A. McClure, J. M. Szychowski, C. S. Coffey and L. A. Pearce (2012). "Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke." N Engl J Med **367**(9): 817-825.

Benavente, O. R., C. L. White, L. Pearce, P. Pergola, A. Roldan, M. F. Benavente, C. Coffey, L. A. McClure, J. M. Szychowski, R. Conwit, P. A. Heberling, G. Howard, C. Bazan, G. Vidal-Pergola, R. Talbert, R. G. Hart and S. P. S. Investigators (2011). "The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study." Int J Stroke **6**(2): 164-175.

Decavel, P., F. Vuillier and T. Moulin (2012). "Lenticulostriate infarction." Front Neurol Neurosci **30**: 115-119.

Donnan, G. A., P. F. Bladin, S. F. Berkovic, W. A. Longley and M. M. Saling (1991). "The stroke syndrome of striatocapsular infarction." Brain **114 (Pt 1A)**: 51-70.

Duering, M., R. Adam, F. A. Wollenweber, A. Bayer-Karpinska, E. Baykara, L. Y. Cubillos-Pinilla, B. Gesierich, M. A. Araque Caballero, S. Stoecklein, M. Ewers, O. Pasternak and M. Dichgans (2019). "Within-lesion heterogeneity of subcortical DWI lesion evolution, and stroke outcome: A voxel-based analysis." J Cereb Blood Flow Metab: 271678X19865916.

Duering, M., E. Csanadi, B. Gesierich, E. Jouvent, D. Herve, S. Seiler, B. Belaroussi, S. Ropele, R. Schmidt, H. Chabriat and M. Dichgans (2013). "Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease." Brain **136**(Pt 9): 2717-2726.

Dufouil, C., J. Chalmers, O. Coskun, V. Besancon, M. G. Bousser, P. Guillon, S. MacMahon, B. Mazoyer, B. Neal, M. Woodward, N. Tzourio-Mazoyer, C. Tzourio and P. M. S. Investigators (2005). "Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy." Circulation **112**(11): 1644-1650.

Dufouil, C., A. de Kersaint-Gilly, V. Besancon, C. Levy, E. Auffray, L. Brunnereau, A. Alperovitch and C. Tzourio (2001). "Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort." Neurology **56**(7): 921-926.

Düring, M. and C. Opherk (2018). "Zerebrale Mikroangiopathien." Akt Neurol **45**(08): 592-604.

Fisher, C. M. (1965). "Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts." Neurology **15**: 774-784.

Furuta, A., N. Ishii, Y. Nishihara and A. Horie (1991). "Medullary arteries in aging and dementia." Stroke **22**(4): 442-446.

Gan, R., R. L. Sacco, D. E. Kargman, J. K. Roberts, B. Boden-Albala and Q. Gu (1997). "Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience." Neurology **48**(5): 1204-1211.

Gandolfo, C., C. Caponnetto, M. Del Sette, D. Santoloci and C. Loeb (1988). "Risk factors in lacunar syndromes: a case-control study." Acta Neurol Scand **77**(1): 22-26.

Giroud, M., M. Lemesle, C. Quantin, M. Vourch, F. Becker, C. Milan, P. Brunet-Lecomte and R. Dumas (1997). "A hospital-based and a population-based stroke registry yield different results: the experience in Dijon, France." Neuroepidemiology **16**(1): 15-21.

Gouw, A. A., A. Seewann, W. M. van der Flier, F. Barkhof, A. M. Rozemuller, P. Scheltens and J. J. Geurts (2011). "Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(2): 126-135.

Harold P. Adams Jr., M., P. Birgitte H. Bendixen, MD, M. L. Jaap Kappelle, M. Jose Biller, M. Betsy B. Love, M. David Lee Gordon, M. E. Eugene Marsh III and T. Investigators (1993). "Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke;

Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial." Stroke **24**: 35-41.

Hart, R. G., L. Catanese, K. S. Perera, G. Ntaios and S. J. Connolly (2017). "Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update." Stroke **48**(4): 867-872.

Hart, R. G., H. C. Diener, S. B. Coutts, J. D. Easton, C. B. Granger, M. J. O'Donnell, R. L. Sacco, S. J. Connolly and E. I. W. G. Cryptogenic Stroke (2014). "Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct." Lancet Neurol **13**(4): 429-438.

Jackson, C. and C. Sudlow (2005). "Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts." Stroke **36**(4): 891-901.

Jackson, C. A., A. Hutchison, M. S. Dennis, J. M. Wardlaw, A. Lindgren, B. Norrving, C. S. Anderson, G. J. Hankey, K. Jamrozik, P. Appelros and C. L. Sudlow (2010). "Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy?" Stroke **41**(4): 624-629.

Jenkinson, M., C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich and S. M. Smith (2012). "Fsl." Neuroimage **62**(2): 782-790.

Khan, U., L. Porteous, A. Hassan and H. S. Markus (2007). "Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(7): 702-706.

Koch, S., M. S. McClendon and R. Bhatia (2011). "Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoariosis or lacune?" Neurology **77**(11): 1091-1095.

- Liao, D., L. Cooper, J. Cai, J. F. Toole, N. R. Bryan, R. G. Hutchinson and H. A. Tyroler (1996). "Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study." Stroke **27**(12): 2262-2270.
- Longstreth, W. T., Jr., T. A. Manolio, A. Arnold, G. L. Burke, N. Bryan, C. A. Jungreis, P. L. Enright, D. O'Leary and L. Fried (1996). "Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study." Stroke **27**(8): 1274-1282.
- Miller Fisher, C. (1991). "Lacunar Infarcts – A Review." Cerebrovascular Diseases **1**(6): 311-320.
- Moreau, F., S. Patel, M. L. Lauzon, C. R. McCreary, M. Goyal, R. Frayne, A. M. Demchuk, S. B. Coutts and E. E. Smith (2012). "Cavitation After Acute Symptomatic Lacunar Stroke Depends on Time, Location, and MRI Sequence." Stroke **43**(7): 1837-1842.
- Nouh, A., M. Hussain, T. Mehta and S. Yaghi (2016). "Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice." Front Neurol **7**: 37.
- Pantoni, L. (2002). "Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes." Cerebrovasc Dis **13 Suppl 2**: 7-10.
- Pantoni, L. (2010). "Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges." Lancet Neurol **9**(7): 689-701.
- Pearce, L. A., L. A. McClure, D. C. Anderson, C. Jacova, M. Sharma, R. G. Hart and O. R. Benavente (2014). "Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial." The Lancet Neurology **13**(12): 1177-1185.
- Potter, G. M., F. N. Doubal, C. A. Jackson, F. M. Chappell, C. L. Sudlow, M. S. Dennis and J. M. Wardlaw (2010). "Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction." Stroke **41**(2): 267-272.
- Schabitz, W. R., M. Kohrmann, P. D. Schellinger, J. Minnerup and M. Fisher (2020). "Embolic Stroke of Undetermined Source: Gateway to a New Stroke Entity?" Am J Med **133**(7): 795-801.
- Schulz, U. G. and P. M. Rothwell (2003). "Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies." Stroke **34**(8): 2050-2059.
- Skrha, J. (2003). "Pathogenesis of angiopathy in diabetes." Acta Diabetol **40 Suppl 2**: S324-329.

Smith, S. M., M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady and P. M. Matthews (2004). "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *Neuroimage* **23 Suppl 1**: S208-219.

Sudlow, C. L. and C. P. Warlow (1997). "Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration." *Stroke* **28**(3): 491-499.

Ter Telgte, A., K. Wiegertjes, B. Gesierich, J. P. Marques, M. Huebner, J. J. de Klerk, F. Schreuder, M. A. Araque Caballero, H. J. Kuijf, D. G. Norris, C. J. M. Klijn, M. Dichgans, A. M. Tuladhar, M. Duering and F. E. de Leeuw (2019). "Contribution of acute infarcts to cerebral small vessel disease progression." *Ann Neurol* **86**(4): 582-592.

Ter Telgte, A., K. Wiegertjes, A. M. Tuladhar, M. P. Noz, J. P. Marques, B. Gesierich, M. Huebner, H. M. Mutsaerts, S. E. Elias-Smale, M. J. Beelen, S. Ropele, R. P. Kessels, N. P. Riksen, C. J. Klijn, D. G. Norris, M. Duering and F. E. de Leeuw (2018). "Investigating the origin and evolution of cerebral small vessel disease: The RUN DMC - InTENse study." *Eur Stroke J* **3**(4): 369-378.

Wahlund, L. O., F. Barkhof, F. Fazekas, L. Bronge, M. Augustin, M. Sjogren, A. Wallin, H. Ader, D. Leys, L. Pantoni, F. Pasquier, T. Erkinjuntti, P. Scheltens and C. European Task Force on Age-Related White Matter (2001). "A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT." *Stroke* **32**(6): 1318-1322.

Wardlaw, J. M., E. E. Smith, G. J. Biessels, C. Cordonnier, F. Fazekas, R. Frayne, R. I. Lindley, J. T. O'Brien, F. Barkhof, O. R. Benavente, S. E. Black, C. Brayne, M. Breteler, H. Chabriat, C. DeCarli, F.-E. de Leeuw, F. Doubal, M. Duering, N. C. Fox, S. Greenberg, V. Hachinski, I. Kilimann, V. Mok, R. v. Oostenbrugge, L. Pantoni, O. Speck, B. C. M. Stephan, S. Teipel, A. Viswanathan, D. Werring, C. Chen, C. Smith, M. van Buchem, B. Norrving, P. B. Gorelick and M. Dichgans (2013). "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration." *The Lancet Neurology* **12**(8): 822-838.

Wong, K. S., S. Gao, Y. L. Chan, T. Hansberg, W. W. Lam, D. W. Droste, R. Kay and E. B. Ringelstein (2002). "Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study." *Ann Neurol* **52**(1): 74-81.

Ylikoski, A., T. Erkinjuntti, R. Raininko, S. Sarna, R. Sulkava and R. Tilvis (1995). "White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home." Stroke **26**(7): 1171-1177.

You, R., J. J. McNeil, H. M. O'Malley, S. M. Davis and G. A. Donnan (1995). "Risk factors for lacunar infarction syndromes." Neurology **45**(8): 1483-1487.

Eidesstattliche Versicherung

Achmüller, Melanie Elisabeth

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Bedeutung der Topographie bei subkortikalen Hirninfarkten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.07.2021

Melanie Elisabeth Achmüller