

„Silent Strokes“ wie stumm, wie relevant, was tun?

Priv.-Doz. Dr. Christian Nolte

Klinik für Neurologie, Stroke Unit, Charite
Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
christian.nolte@charite.de

„Silent Strokes“

Wovon reden wir?

CT → MRT

T1 Hypointensitäten

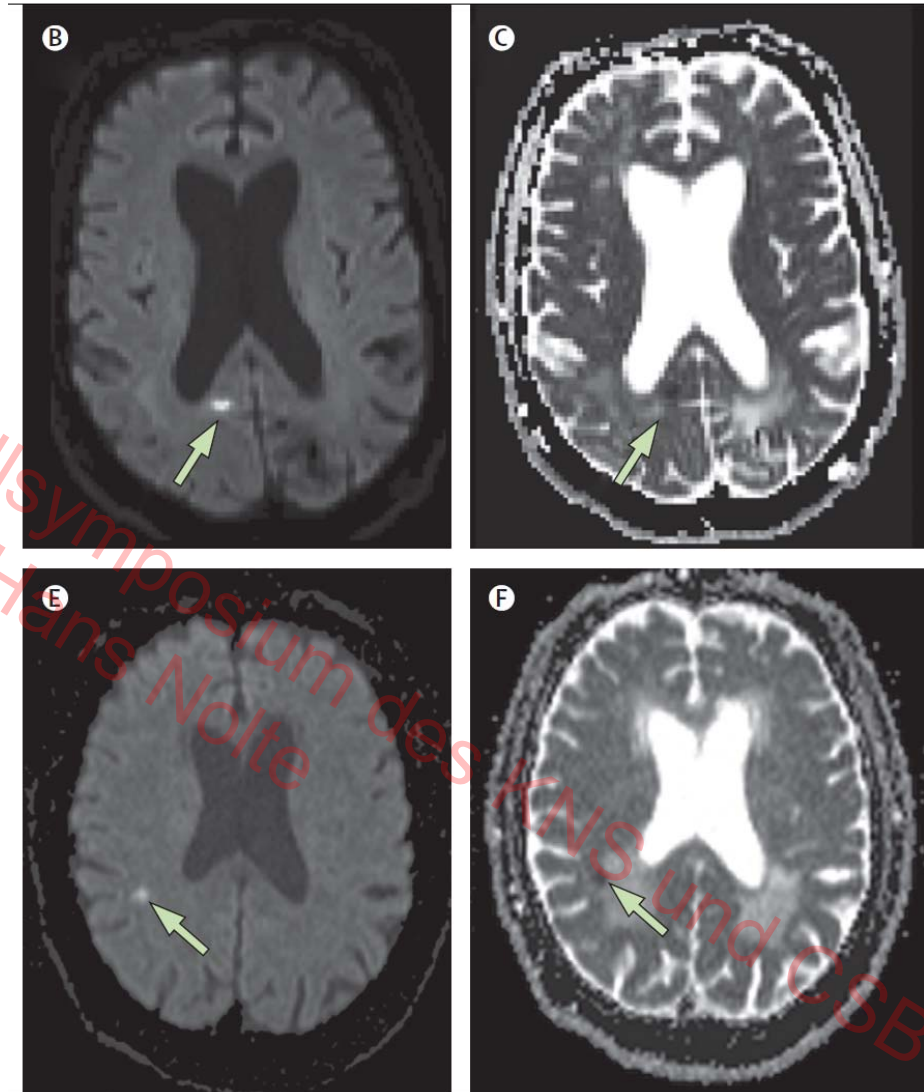
T2 Hyperintensitäten

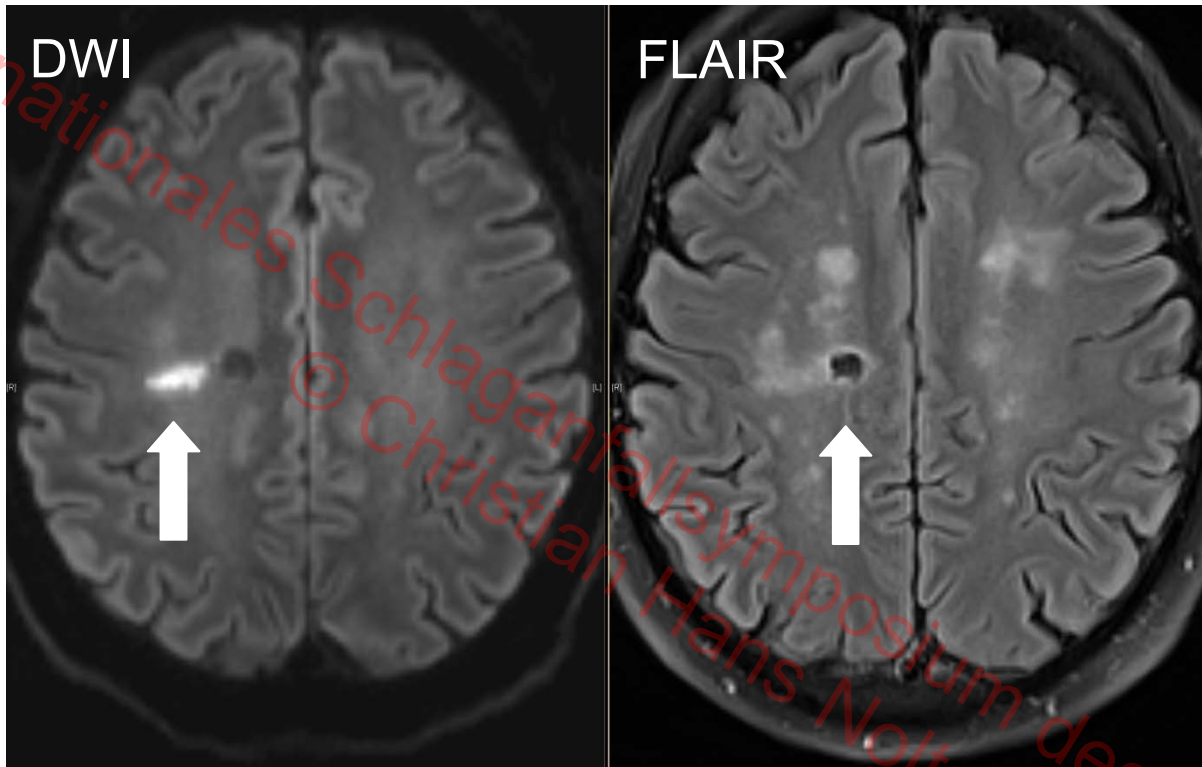
DWI

Feldstärke

Schichtdicke

Gap





MRT eines ärztlichen Kollegen mit apoplektiform aufgetretener, rein motorischer brachiofazialer Parese links.

Die hochauflösende DWI zeigt den akuten Infarkt im Zentrum semiovale rechts.

Die FLAIR zeigt den unbemerkt gebliebenen chronischen Infarkt medial davon.

Zahlen aus den großen Bevölkerungsstudien per Bildgebung

Helsinki 1995 (HABS)	N=128	16%	(T2; 1 Tesla)
USA 1998 (CHS)	N=1538	11%	(T2/T1; 1,5 Tesla)
Rotterdam 2002 (RSS)	N=1077	20%	(T2/T1; 1,5 Tesla)
Augsburg 2004 (MEMO)	N=267	13%	(T2/T1; 1,5 Tesla)
Framingham 2005 (FHS)	N=2081	12%	(T2; 1 Tesla)

x5 häufiger als Schlaganfall

(ohne anamnestisch bekannten Schlaganfall
oder anamnestisch erhobenen Schlaganfallsymptome – keine Untersuchung!)

HABS, Helsinki (Finland) Aging Brain Study;⁹ CHS, Cardiovascular Health Study;¹⁰ RSS, Rotterdam Scan Study;¹² NILS-LSA, National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging;¹³ MEMO, Memory and Morbidity in Augsburg Elderly study;¹⁴ and FHS, Framingham Heart Study.¹⁵

Altersabhängigkeit

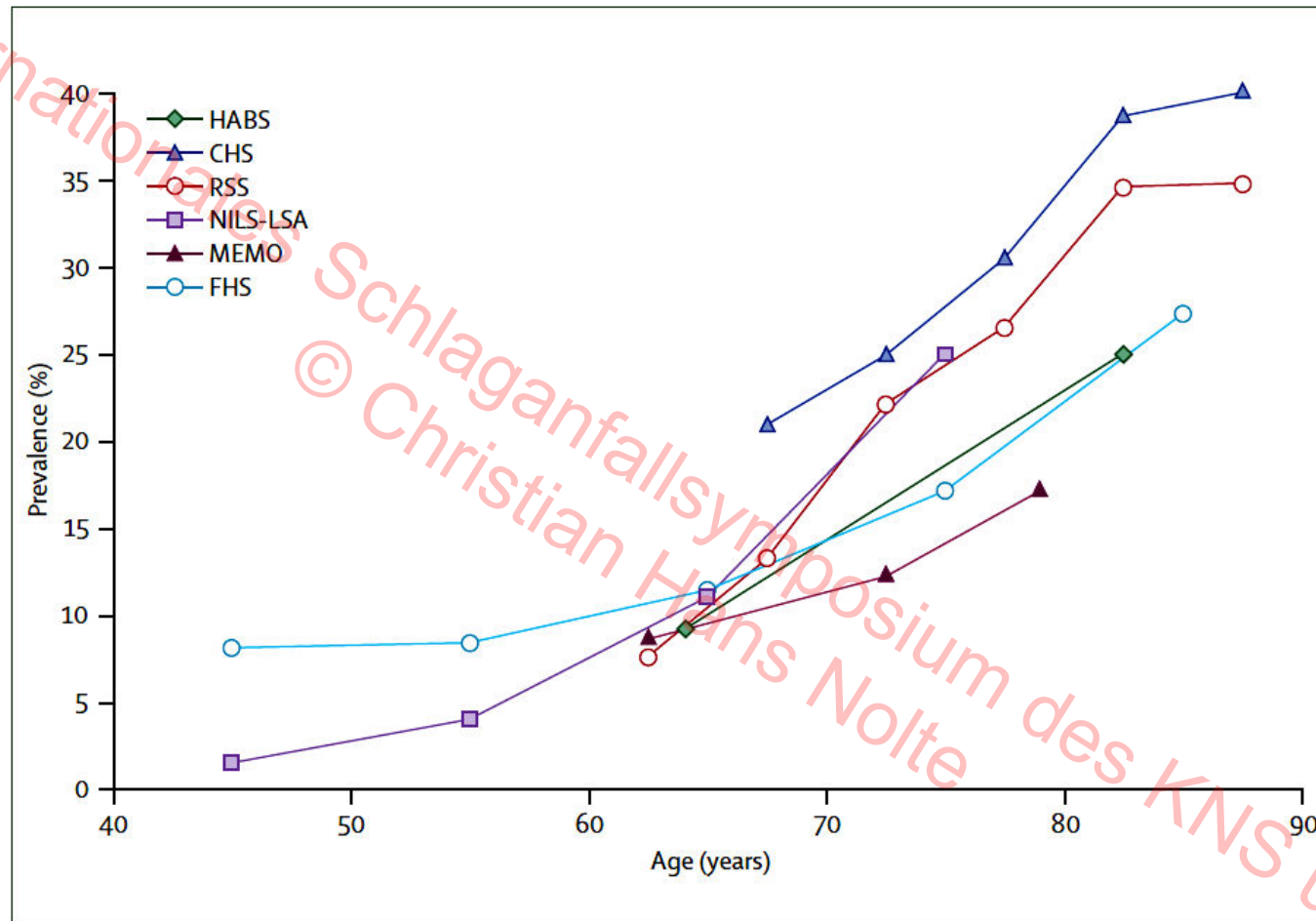


Figure 2: Prevalence of silent brain infarcts with increasing age, as reported in six population-based studies HABS, Helsinki (Finland) Aging Brain Study;⁹ CHS, Cardiovascular Health Study;¹⁰ RSS, Rotterdam Scan Study;¹² NILS-LSA, National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging;¹³ MEMO, Memory and Morbidity in Augsburg Elderly study;¹⁴ and FHS, Framingham Heart Study.¹⁵

Klinische „stumme“ Läsionen sind ASSOZIIERT mit

höheres Alter,
arterieller Hypertonus,
Diabetes mellitus,
Rauchen,
metabolisches Syndrom,
chronische Niereninsuffizienz,
karotidaler Arteriosklerose,
Vorhofflimmern,
erhöhtes C-reaktives Protein
erhöhtes LDL

> typische
zerebrovaskuläre
Risikofaktoren

Risikofaktoren von SBI

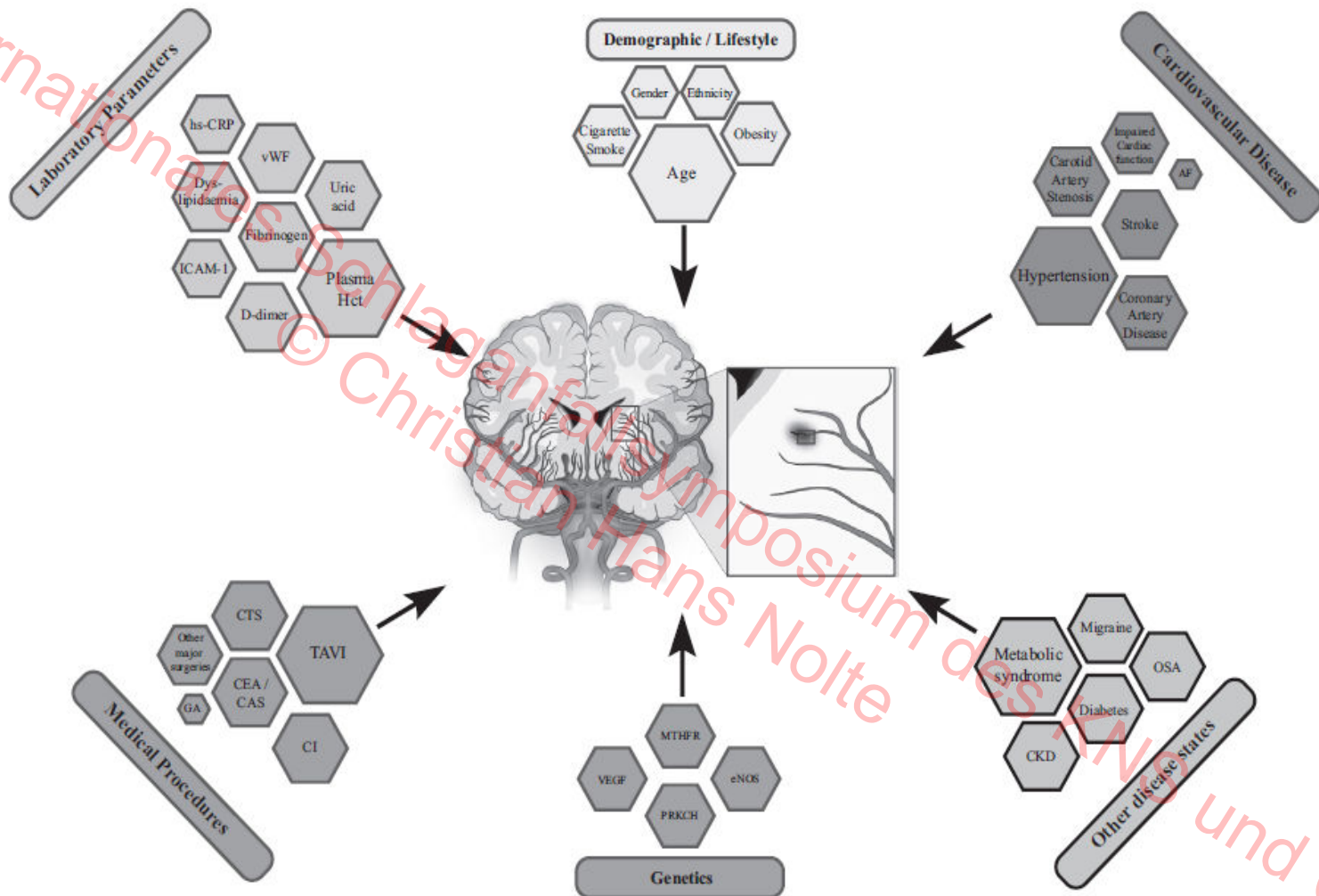
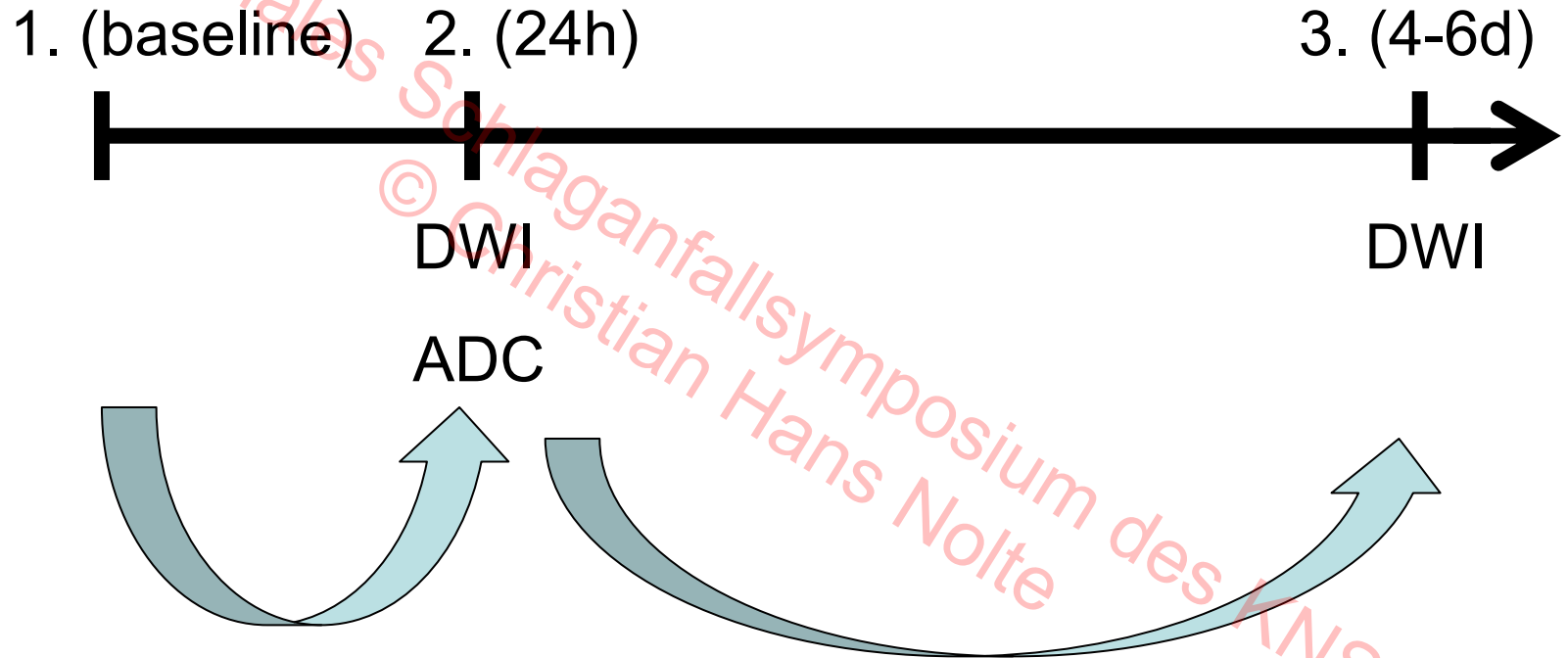


Figure 3. Risk factors for silent brain infarction. AF indicates atrial fibrillation; CEA/CAS, carotid endarterectomy/carotid stenting; CI, cardiovascular interventions; CKD, chronic kidney disease; CTS, cardiothoracic surgery; eNOS, endothelial nitric oxide synthetase; GA, general anesthetic; Hct, homocysteine; hs-CRP, high-sensitivity-C-reactive protein; ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; OSA, obstructive sleep apnoea; PRKCH, protein kinase C η (human); TAVI, transcatheter aortic valve implantation; VEGF, vascular endothelial growth factor; and vWF, von Willebrand Factor.

„Silent Strokes“

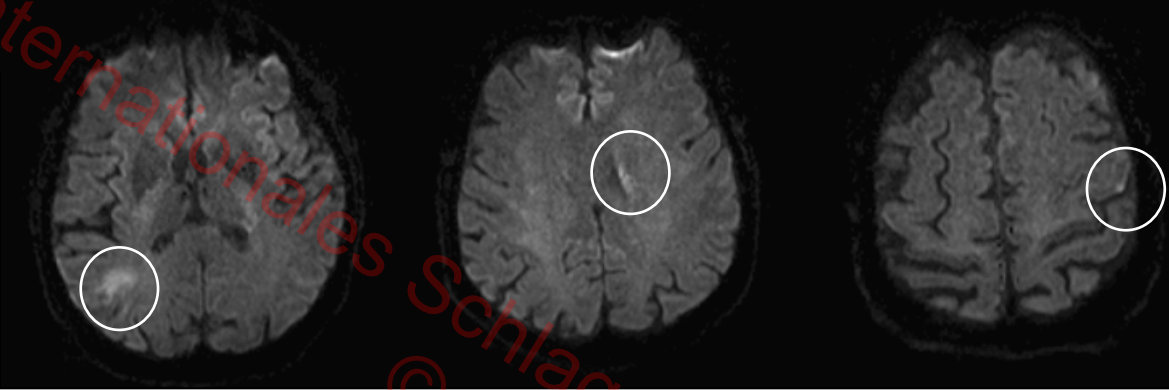
**In der Akutphase eines
Schlaganfalls!**





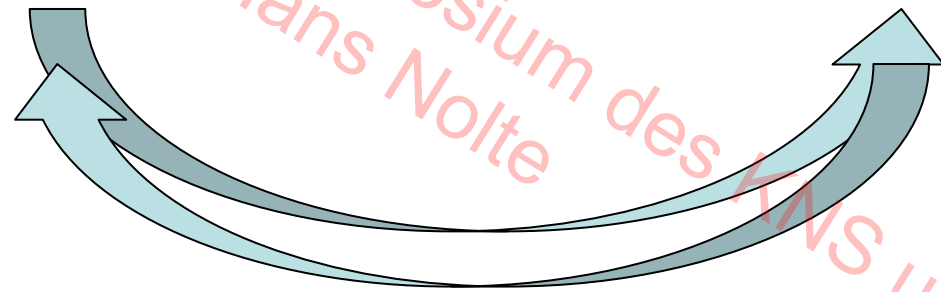
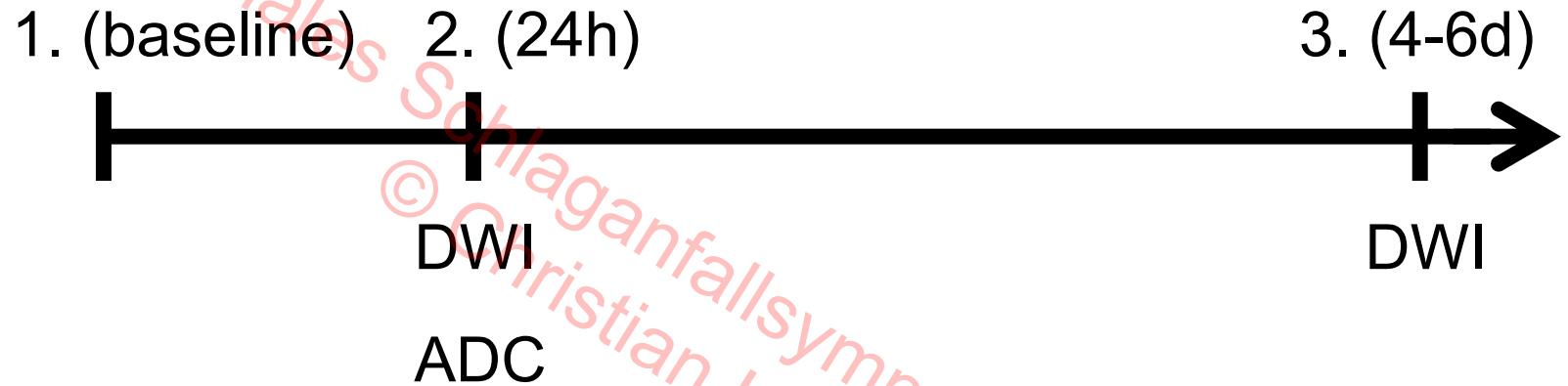
Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall

Akut



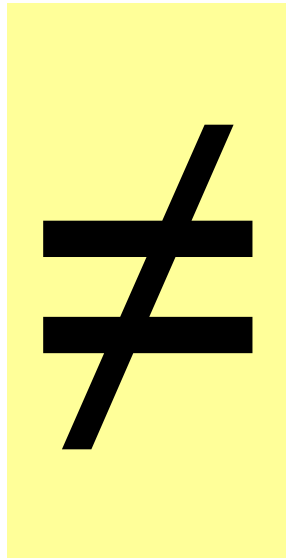
○ Läsionen
1. Messung

© Internationales Schlaganfallsymposium des KNS und CSB
© Christian Hans Nolte



Sehr frühe (24h) neuen Läsionen (6% bei N=159):

- Thrombolyse
- Multiple Läsionen im ersten Bild



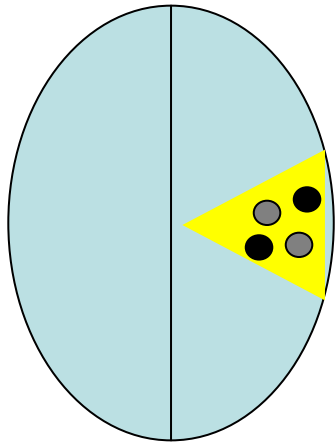
weniger frühe (5d) neuen Läsionen (23%):

- Karotisstenose
- Vorhofflimmern
- Höheres Alter
- (z.T. späte) Gefäßrekanalisation
- Multiple Läsionen im ersten Bild

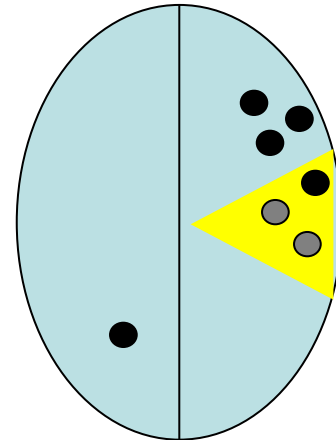
Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall (2)

Table 2. Multivariable Analysis of Clinical Characteristics of Patients With New DWI Lesions Inside and Outside the Area of Initial Hypoperfusion N=164

	Adjusted OR for New Inside Lesions (N=34)	Adjusted OR for New Outside Lesions (N=38)	P Value
Multiple index lesions	6.31 (1.73-23.30)	7.30 (1.73-30.50)	0.004
Symptomatic carotid stenosis	10.94 (4.12-29.50)	8.50 (2.12-33.80)	0.015
Vessel recanalization	10.94 (4.12-29.50)	8.50 (2.12-33.80)	NS
LDL >130 mg/dL	0.24 (0.08-0.68)	0.81 (0.28-2.31)	0.008



● Old
● New



● Old
● New

DWI indicates diffusion-weighted imaging; LDL, low-density lipoprotein; NS, not significant.

*Adjusted ORs for atrial fibrillation, thrombolysis, and Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (in 5 categories).

Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall (2)

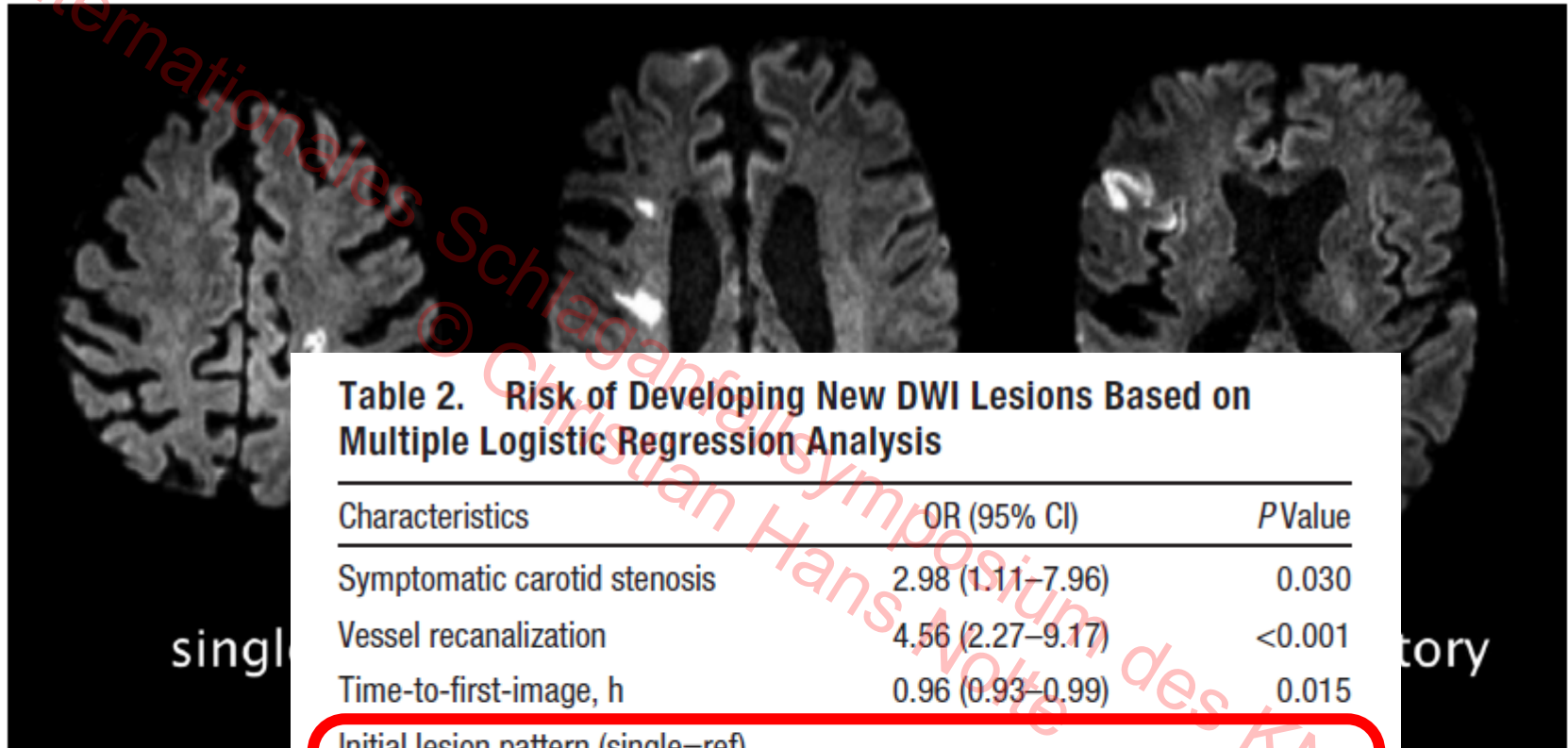


Table 2. Risk of Developing New DWI Lesions Based on Multiple Logistic Regression Analysis

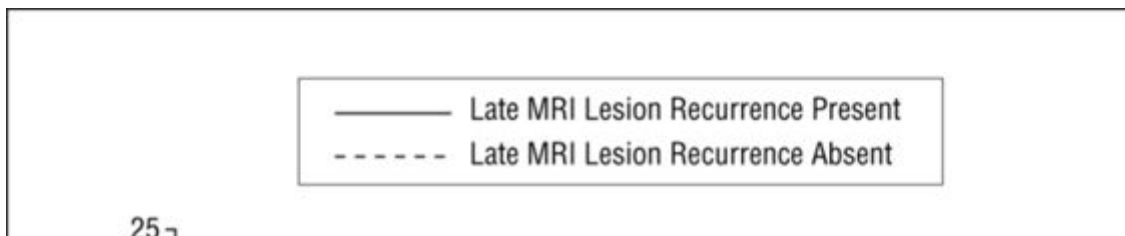
Characteristics	OR (95% CI)	PValue
Symptomatic carotid stenosis	2.98 (1.11–7.96)	0.030
Vessel recanalization	4.56 (2.27–9.17)	<0.001
Time-to-first-image, h	0.96 (0.93–0.99)	0.015
Initial lesion pattern (single=ref)		
Scattered	1.96 (1.09–3.56)	0.026
Multiple territory	3.64 (1.75–7.58)	0.001

CI indicates confidence interval, DWI, diffusion-weighted imaging, OR, odds ratio; and TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Adjusted for atrial fibrillation, thrombolysis, and TOAST.

Neue klinisch stumme Läsionen gehen vaskulären Ereignissen voran

Kaplan-Meier Analyse



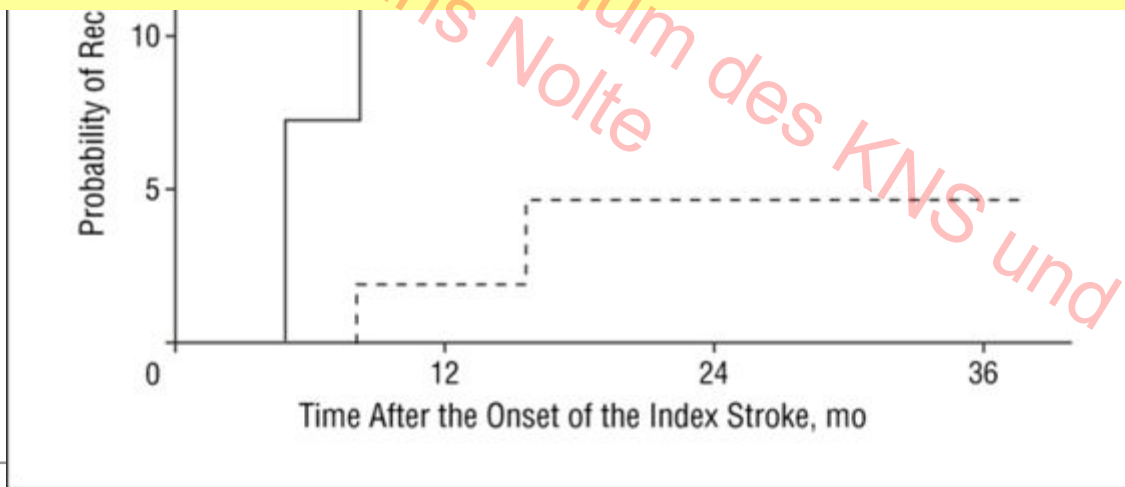
Stumme Läsionen nach Schlaganfall sind

a) Teil eines laufenden/anhaltenden Prozesses

b) Indikator eines erhöhten Risikos klinisch manifester Ereignisse

Log-rank-test

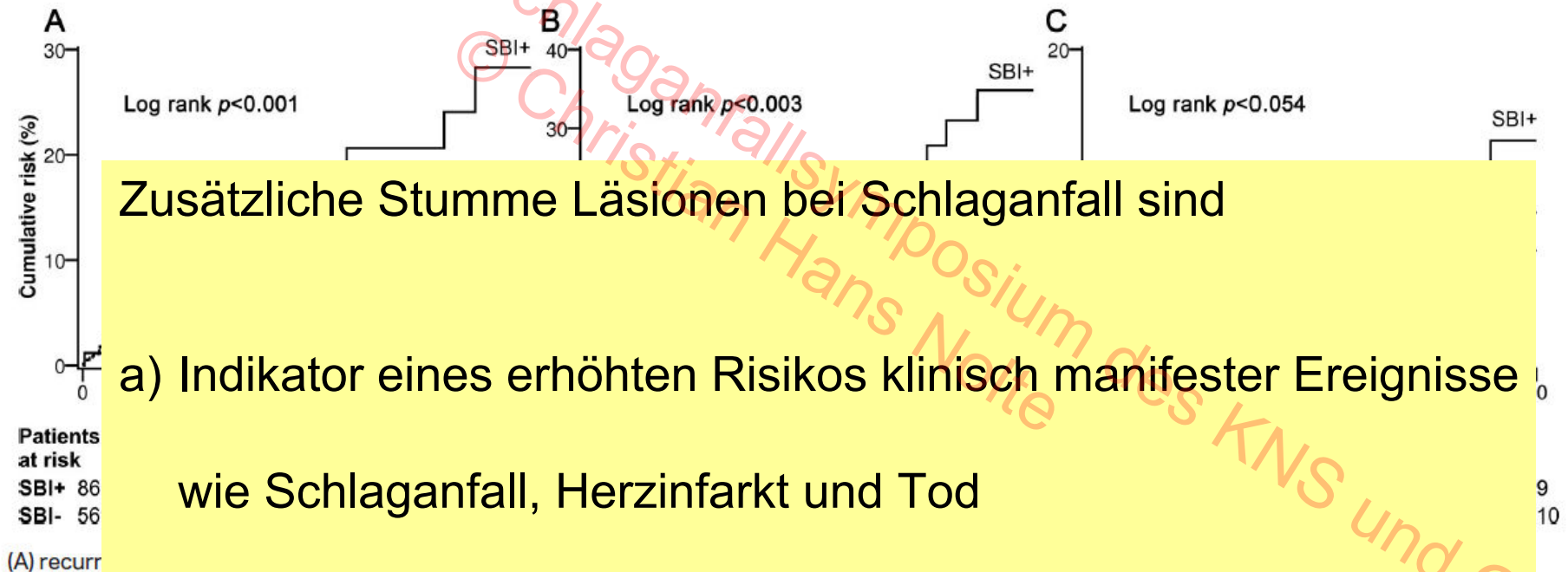
($P = .02$). □



Klinisch stumme Läsionen gehen (erneuten) vaskulären Ereignissen voran

Kaplan-Meier Analyse; N=655 über 10 Jahre (Pat. < 50 Jahre)

Figure 1 Kaplan-Meier estimates of cumulative event rates stratified by the presence (SBI+) or absence (SBI-) of baseline silent brain infarcts



Klinisch stumme Läsionen gehen (neuen) vaskulären Ereignissen voran

Adjustierte Hazard Ratio;
N=655 über 10 Jahre
(Pat. < 50 Jahre)

Cox Regression adjustiert
für Alter, Geschlecht,
+ Variablen mit $p < 0,1$
in univariater Analyse

	Recurrent nonfatal or fatal ischemic stroke	
	Adjusted HR (95% CI) ^b	p
Demographics		
Age, per year	1.04 (1.01-1.08)	0.025
Male gender	0.99 (0.60-1.62)	0.961
Silent brain infarcts		
None	1	NA
Single	1.47 (0.68-3.16)	0.326
Multiple	2.48 (1.24-4.94)	0.010
Leukoaraiosis		
None	1	NA
Mild	0.85 (0.25-2.85)	0.791
Moderate to severe	1.07 (0.40-2.85)	0.900

„Silent Strokes“

Stumm?

© Christian Hans Nolte

Kognitive Verschlechterung

- a) → Demenz HR=4
b) MCI → Demenz HR=2

Vermeer N Engl J 2003

Domainen

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit,
Exekutivfunktionen,
Gedächtnisleistung (episodisches + semantisches)

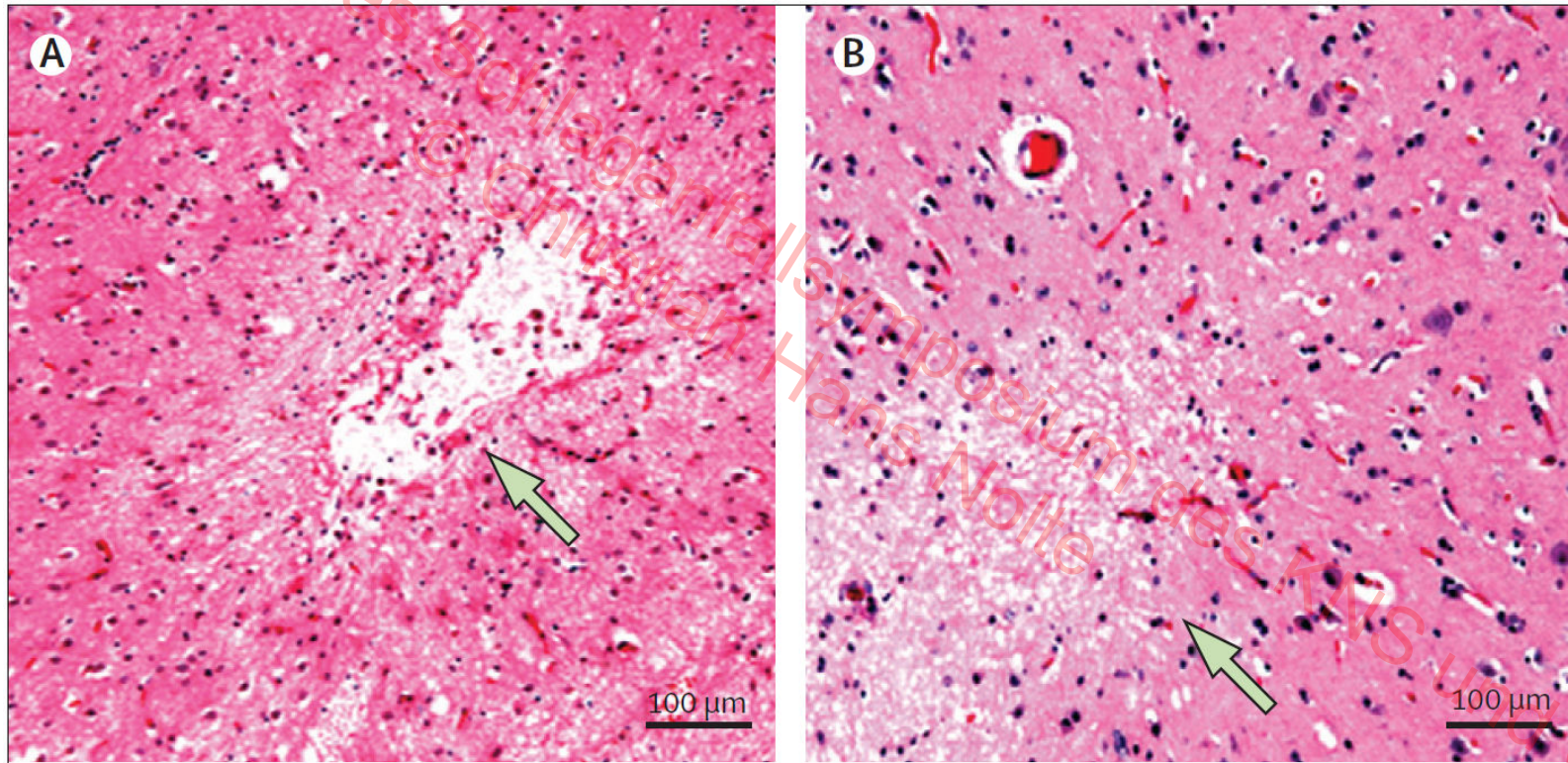
nicht so sehr Arbeitsgedächtnis

Prins ND, et al. Brain 2005
Blum S et al. Neurology 2012

MR-Bildgebung korreliert gut mit histopathologischen (postmortem) Studien:

Jouvent E et al. Stroke 2011, Song et al. CVD 2010

Mikroinfarkte (lichtmikroskopisch sichtbare Infarkte, mit/ohne Liquor-Kavitäten)



-> 30-70% der Läsionen bilden langfristig Kavitationen

Relevanz: Depression?

Brain infarcts and white matter lesions and the risk of incident depression or recurrent depression.^a

N=1047, Follow-up=3,6 Jahre

Brain lesions	Recurrent depressive disorders (32/86)	
	OR	95% CI
All infarcts	2.1	(0.8–5.2)
Asymptomatic infarcts	2.9	(1.0–8.2)
Symptomatic infarcts	0.8	(0.1–5.9)
White matter lesions	1.1	(0.8–1.4)
Severe periventricular	1.0	(0.8–1.2)
Severe subcortical	0.9	(0.3–2.7)

^a All analyses were adjusted for age, sex, education and baseline Mini-Mental State Examination (MMSE) score.

* OR=odds ratio.

** CI=confidence interval.

Saavedra Perez et al. Psychiatric Research 2012



Definition „klinisch stumm“

keine offenkundigen klinischen „stroke-like“ Zeichen

Vermeer Lancet Neurol 2007

Anamnese-Interpretation ist subjektiv

- Bildungsstand
- „nicht-wahrhaben-wollen“
- Schlaf?
- Definition (24h?)
- Ausbildungstand des Fragenden
- Symptome „allgemeine Schwäche“, „schlecht drauf“



Wie zuverlässig ist die Anamnese?

N= 717 Pat. (222 bildmorphologisch nachgewiesenen Infarkt)

Pat. wurden gefragt, ob sie einen Schlaganfall gehabt hätten.

Korrekte Angaben

= 32% (Sensitivität, richtig positiv Rate, korrekt bejaht)

= 73% (Spezifität, richtig negativ Rate, korrekt verneint)

Reitz et al. Arch Neurol 2009

Klinische Untersuchung (nicht in allen Untersuchungen durchgeführt)

Auswahl der Tests nicht definiert.

Z.B. Methode „neurologische Untersuchung“

= 47 Tests versus „unauffällige Standarduntersuchung“

61% Sensitivität (richtig positiv) für klinisch „stumme Läsionen“

84% Spezifität (richtig negativ)

in der Vorhersage „bildgebend zerebrale Läsion“

Anderson NE et al. JNNP 2005

Das Ausmaß (Volumen) des Schädeln...

- 1) Verbindungstest für Aufmerksamkeit
- 2) Stecktafel (Feinmotorik)



ant

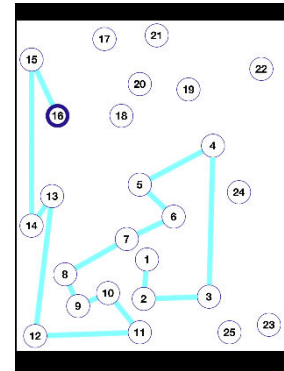


Table 1. Characteristics of the Northern Manhattan MRI Sample, by Presence of Subclinical Hyperintensity Volume (WMHV), and by Presence of Subclinical

	Overall (n=656)	Subclinical Infarction (n=104)	Quartile (n=16)
MMSE, mean (SD)	27.0 (3.0)	27.0 (3.4)	27.6 (2.8)
Subclinical infarct	17	...	10
WMHV, % cranial volume	0.6 (0.7)	0.7 (1.1)†	0.2 (0.3)
Cognitive performance			

keine offenkundigen „stroke-like“ Zeichen („overt“)
aber subtile Defizite („verborgen“ = „covert“)

Stumm? – Verdeckt! Eine Frage des Suchens / Findens

Überzufällig häufig bei

höherem Alter, Hypertonus,...

kognitiver Einschränkung. Demenz

Erhöhen Risiko für manifeste Schlaganfälle, vaskuläre Ereignisse

Eine Risikostratifizierung und Behandlung ist sinnvoll!

Zusammenfassung: Nolte CH: Klinisch stumme Hirninfarkte

AKTUELLE NEUROLOGIE Sept. 2014

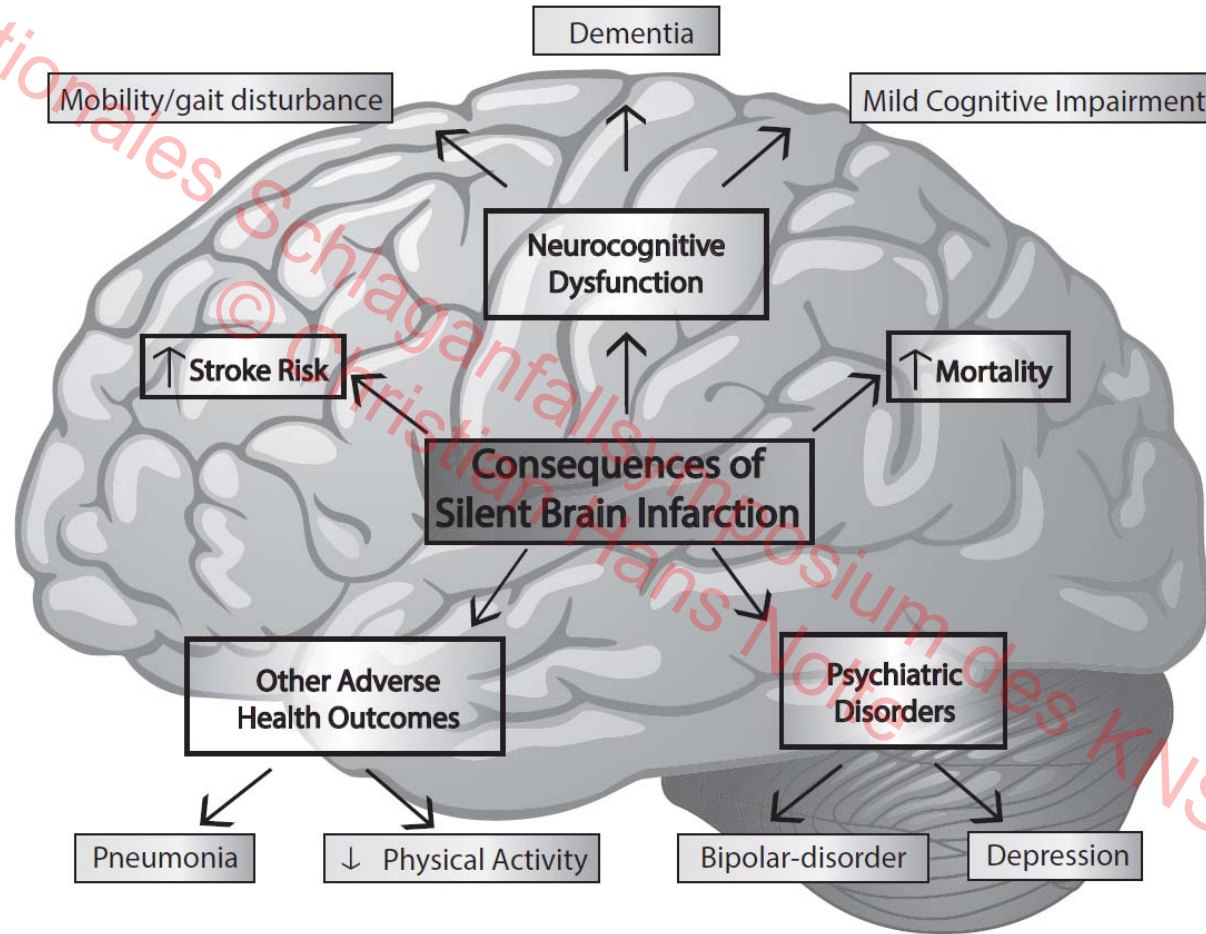


Figure 5. Consequences of silent brain infarction.