„Silent Strokes“

Wirklich klinisch stumm?

Priv.-Doz. Dr. Christian Nolte

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

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

„Silent Strokes“

Wovon reden wir?

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

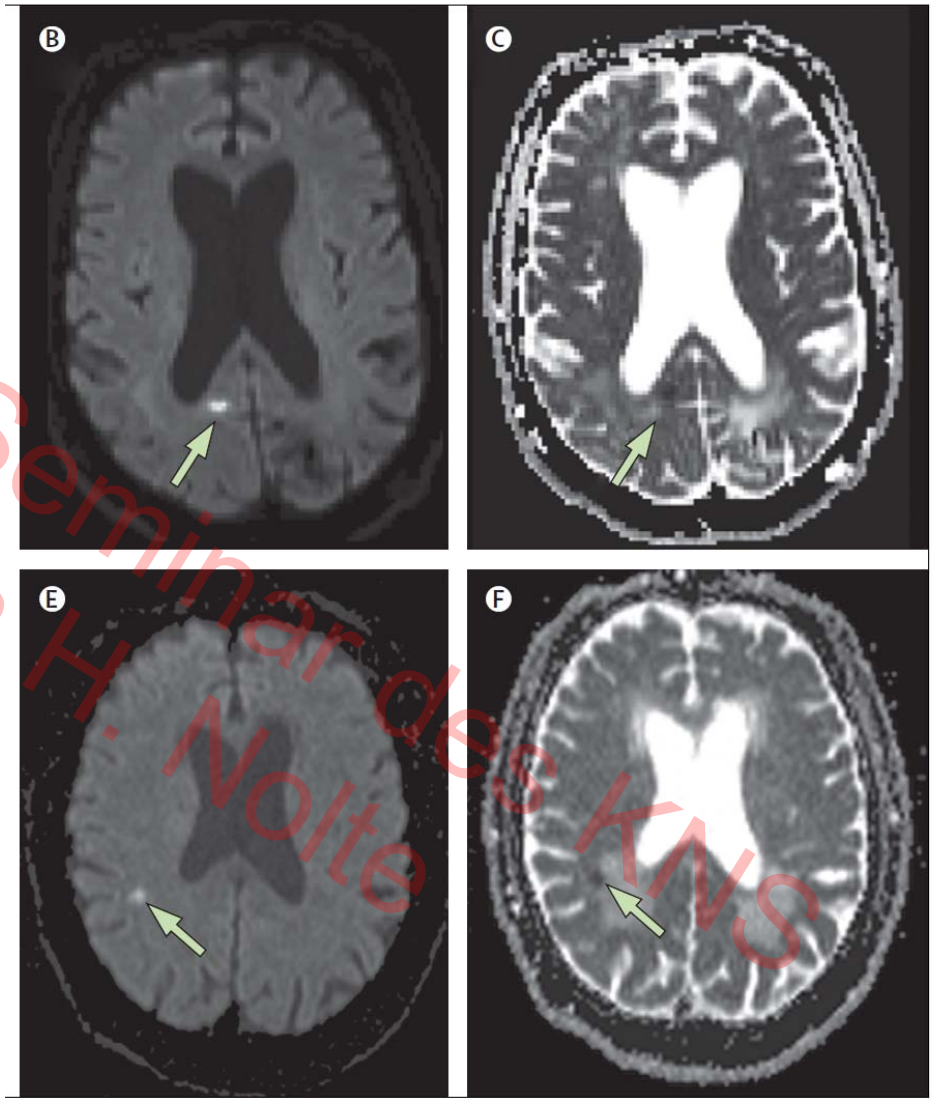
Klinisch „stumme“ Läsionen im MRT

CT → MRT

T1 Hypointensitäten
T2 Hyperintensitäten

DWI (rechts)

Feldstärke
Schichtdicke
Gap



4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Wer hat sie? - Allgemeinbevölkerung

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

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

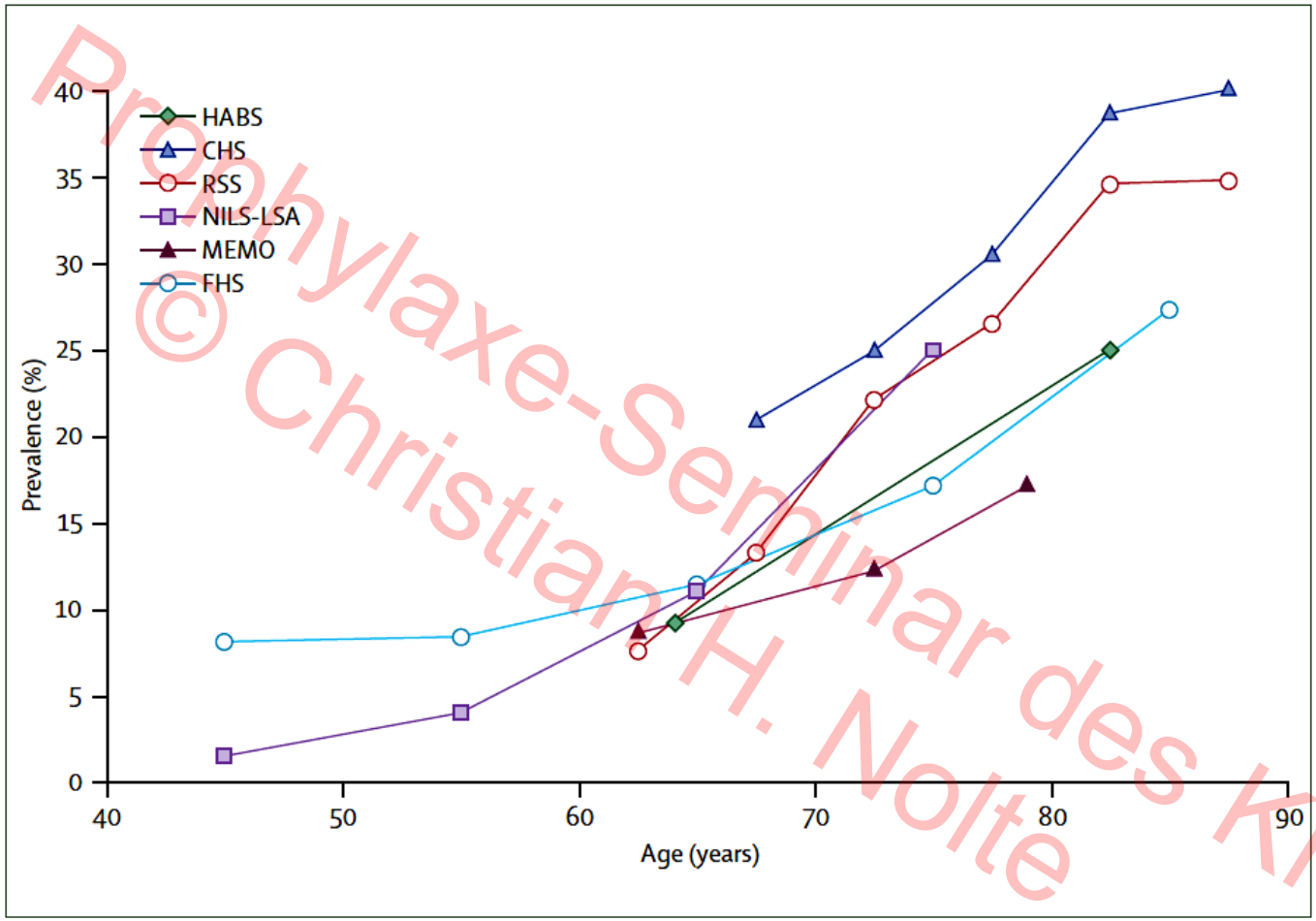


Figure 2: **Prevalence of silent brain infarcts with increasing age, as reported in six population-based studies**
HABS, Helsinki (Finland) Aging Brain Study;[9] CHS, Cardiovascular Health Study;[10] RSS, Rotterdam Scan Study;[12] NILS-LSA, National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study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

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Häufigkeit bei Risikogruppen

	N	Mean age (range), years	SBI (range), %
Ischaemic stroke stroke)[34]			
Patients with co			50)
Patients with at			
Patients with ca			51)
Patients with as			
Patients with hypertension	1003	69 (40–88)	43 (20–86)
Patients with diabetes mellitus[59–63]	685	62 (41–88)	38 (13–82)
Patients with chronic renal failure[55,61,64,65]	296	58 (48–74)	51 (25–85)
Patients with dementia[66]	143	73 (?)	33 (NA)
Patients with depression[67–69]	131	63 (50–76)	46 (39–49)
Patients with migraine[70]	295	48 (30–60)	8 (NA)
Patients with sickle cell disease[71,72]	94	24 (16–44)	30 (20–36)

Table 2: **Prevalence of MRI-defined silent brain infarcts (SBIs) among selected populations**

Prävalenz
vaskuläre Risikogruppen 30-50%

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Vermeer Lancet Neurol 2007

Risikofaktoren

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinische „stumme“ Läsionen sind ASSOZIIERT mit

! höherem Alter
! Hypertonus
! erhöhtem Krea

? Diabetes
? Nikotinabusus
? Karotisstenose
? Herzerkrankungen (KHK)

> typische zerebrovaskuläre Risikofaktoren

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

„Silent Strokes“

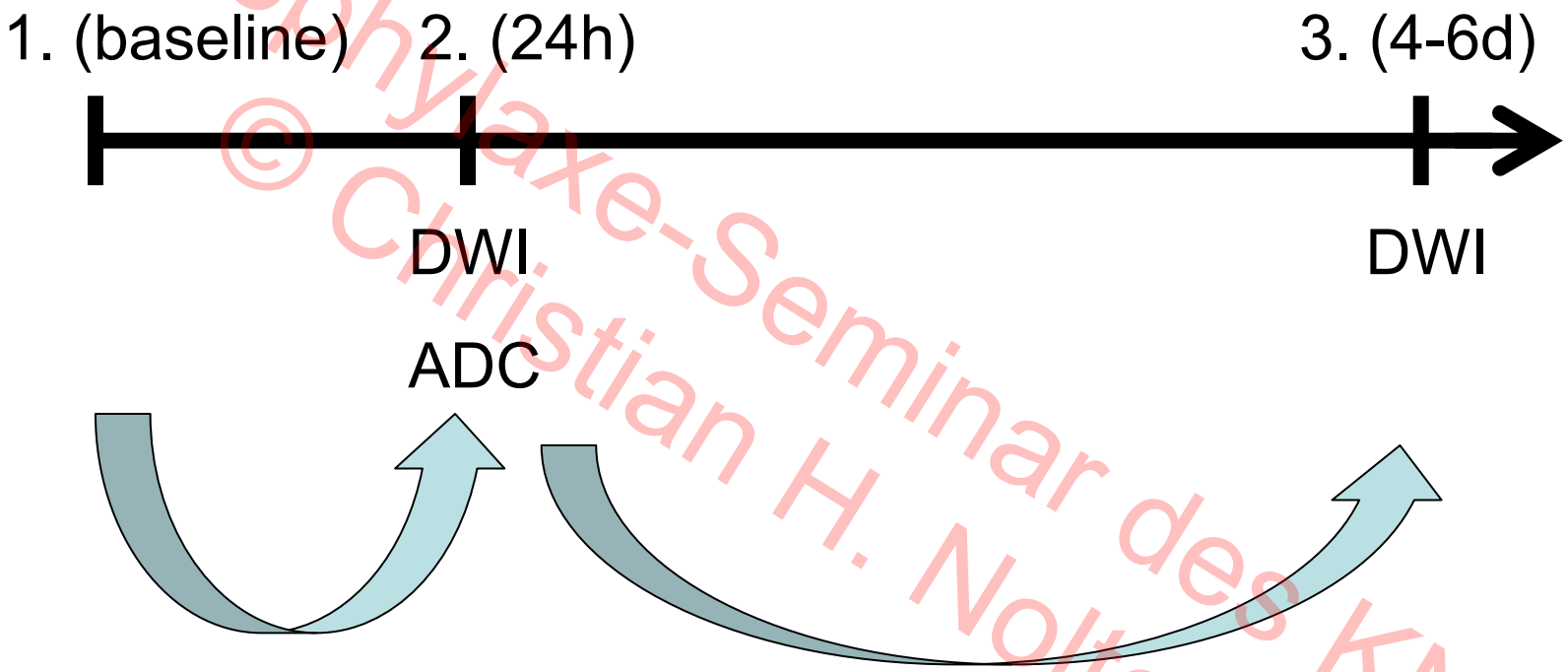
In der Akutphase eines Schlaganfalls!

IMAGING - Messungen

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

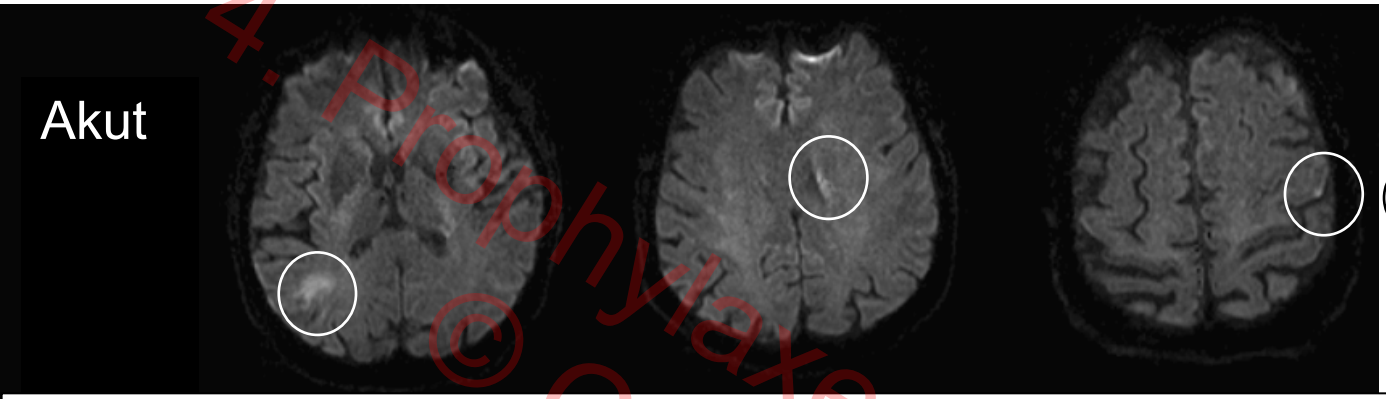
1. (baseline)	2. (24h)	3. (4-6d)
DWI	DWI	DWI
FLAIR	ADC	
MRA		
PWI (MTT)		

IMAGING - Messungen



4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall

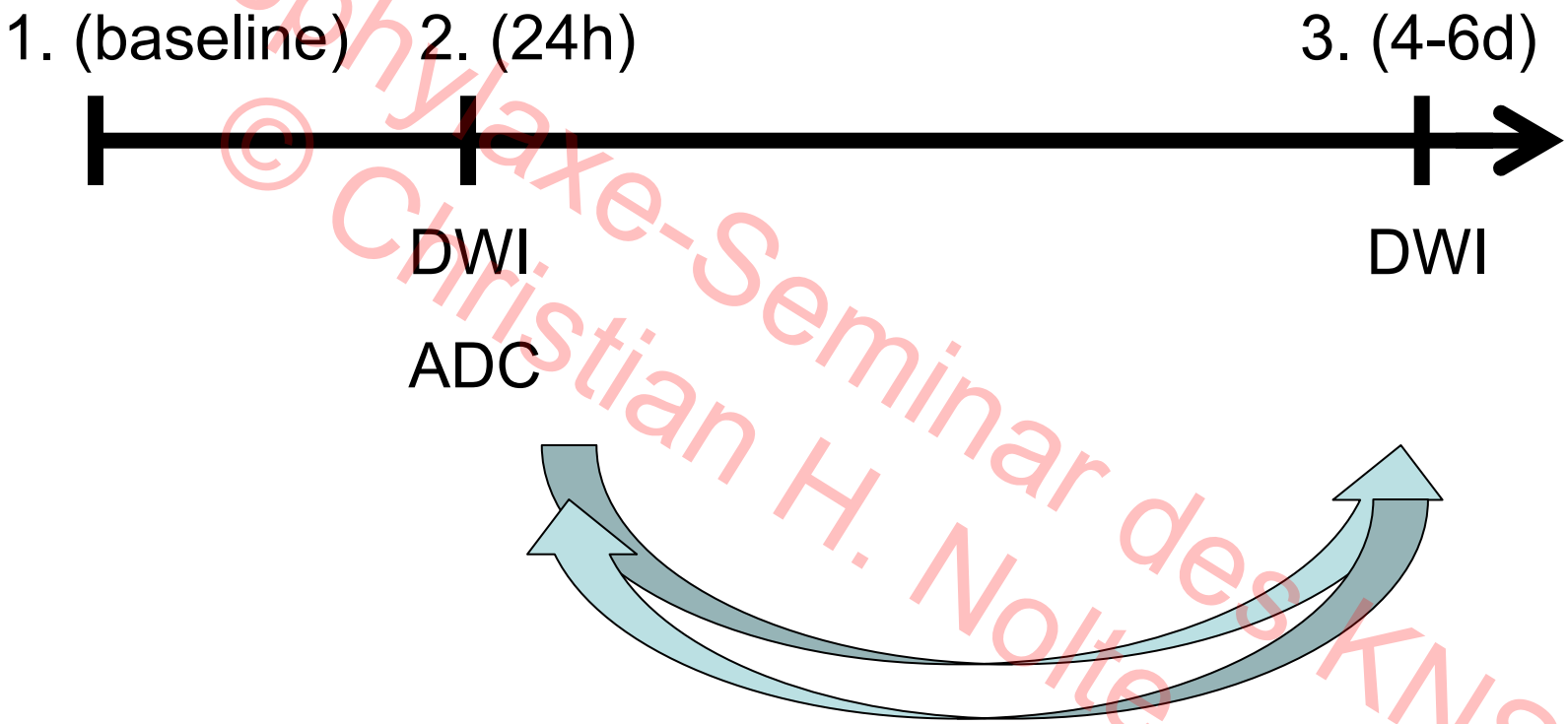


Läsionen
1. Messung

Nolte et al. CVD 2012

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

IMAGING - Messungen



4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Faktoren bei frühen neuen Läsionen

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. 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

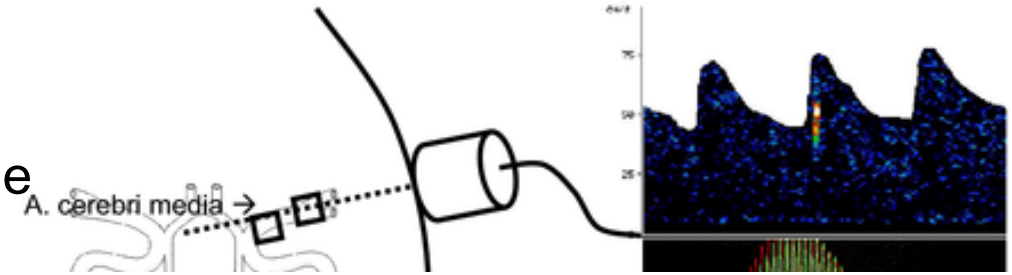
- (z.T. späte) Gefäßrekanalisation
- Multiple Läsionen im ersten Bild

Nolte et al. CVD 2012

Stumme Läsionen (nach Infarkt) korrelieren mit MES

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

MES: Mikro Embolie Signale



N=125
MES = 49% (24h nach Ereignis)
MES = 29% (48h nach Ereignis)

Neue DWI-Läsionen (Tag 7) assoziiert mit

MES (48h)	OR=3,9	p=0.005
VHF	OR=3,6	p=0,013
dtl. Arteriosklerose	OR=4,3	p=0,007

bei denen mit MES =neue Läsionen <10 mm, neue Läsionen multipel

Iguchi Y et al. JNNP 2008

Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall (2)

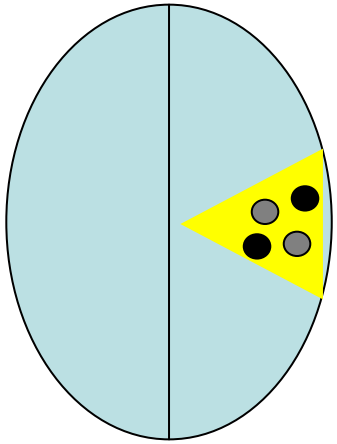
Table 2. Multivariable Analysis of Clinical Characteristics of Patients With New DWI Lesions Inside and Outside the Area of Initial Hypoperfusion

N=164

	Adjusted OR for New Inside Lesions (N=34)	Adjusted OR for New Outside Lesions (N=38)	
	OR	CI)	*P* Value
Multiple index lesions	6.31 (	7.30)	0.004
Symptomatic carotid stenosis		8.50)	0.015
Vessel recanalization	10.94 (		NS
LDL >130 mg/dL	0.24 (	.81)	0.008

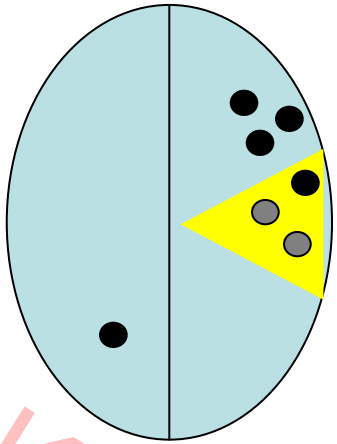
DWI indicates diffusion-weighted imaging; LDL, low-density lipoprotein; NS, not significant.

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



Old
New

≠



Old
New

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall (2)

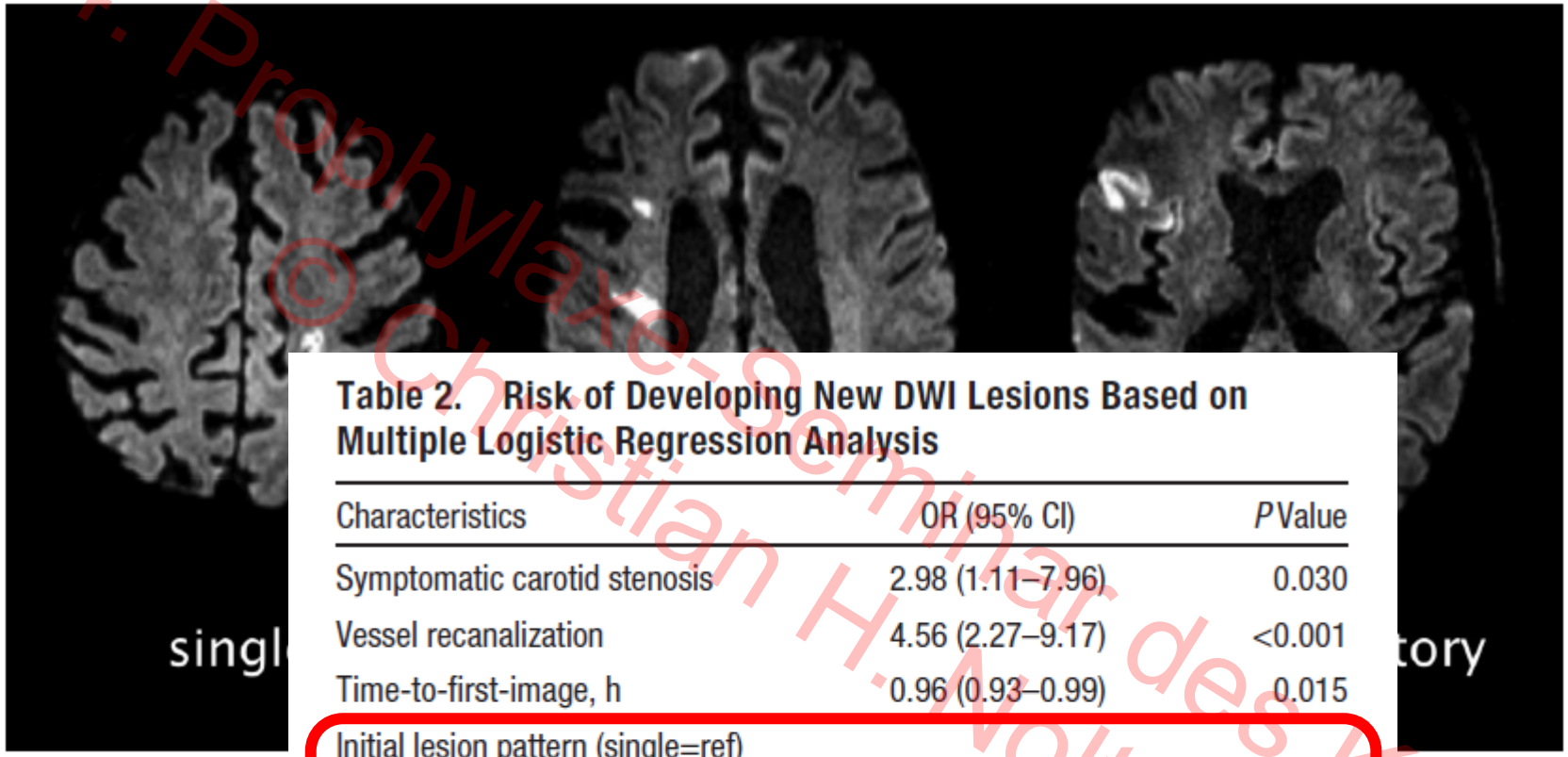


Table 2. Risk of Developing New DWI Lesions Based on Multiple Logistic Regression Analysis

Characteristics	OR (95% CI)	*P* Value
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.

4. Prophylaxe-Seminar des KNs
© Christian H. Nolte

Brämswig…Nolte Stroke 2013

Neue klinisch stumme Läsionen gehen vaskulären Ereignissen voran

Kaplan-Meier Analyse

Log-rank-test
(P = .02).

Stumme Läsionen nach Schlaganfall sind

a) Teil eines laufenden/anhaltenden Prozesses

b) Indikator eines erhöhten Risikos klinisch manifester Ereignisse

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Kang et al. Arch Neurol. 2006.

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

„Silent Strokes“

Relevant?

Relevanz (Bevölkerungsstudien): Demenz

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. 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

Relevanz: Depression?

4. Prophylaxe-Seminar des KNS © Christian H. Nolte

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.

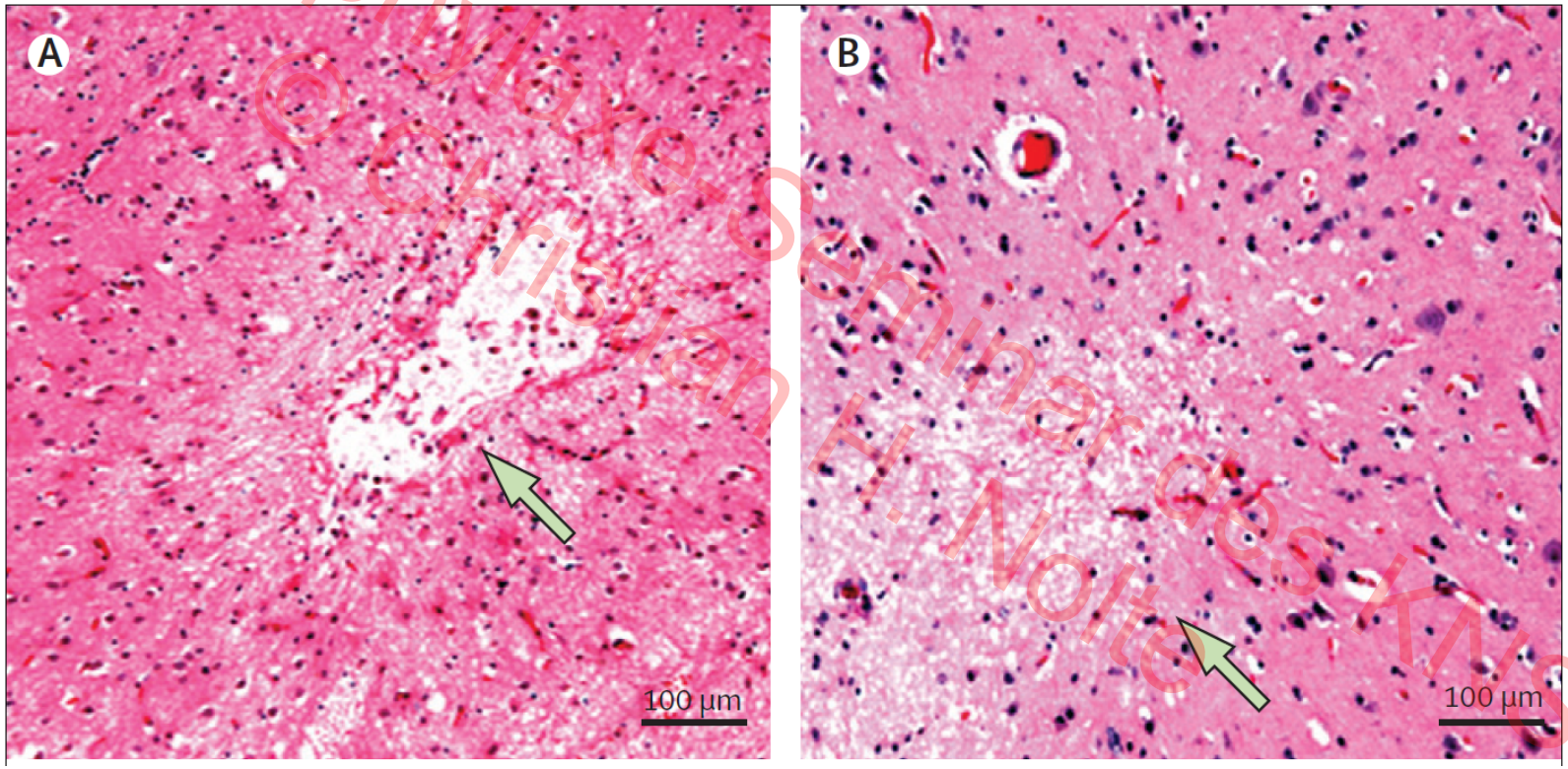
Saavedra Perez et al. Psychiatric Research 2012

Stumme Läsionen - Autopsien

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



4. Prophylaxe Seminar Berlin
© Christian F. Noack

Stumme Läsionen Relevanz - Autopsien

Autopsie-Serien Prävalenz 18-30% (48% in >90 Jährigen)

mit Demenz (30-64%) vs. ohne Demenz (12-38%)

adjustiertes OR für Demenz (irgendwelche) = 1,8 bis 2,2
adjustiertes OR für Demenz (multiple) = 4,6 bis 4,8

adjustiert z.T. für Neurofibrillen, zusätzl. Makroinfarkte….
nicht ausschließliche Ursache für Demenz

Smith EE et al. Lancet Neurology 2012

4. Prophylaxe Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Stumme Läsionen Relevanz - Autopsien

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Autoptisch gesicherte Mikroinfarkte sind assoziiert mit

aHTN
KHK
hohem Alter bei Tod (Biopsie)
kein Einfluss des Geschlechts

Smith EE et al. Lancet Neurology 2012

Assoziation mit Demenz (Autopsiestudien)

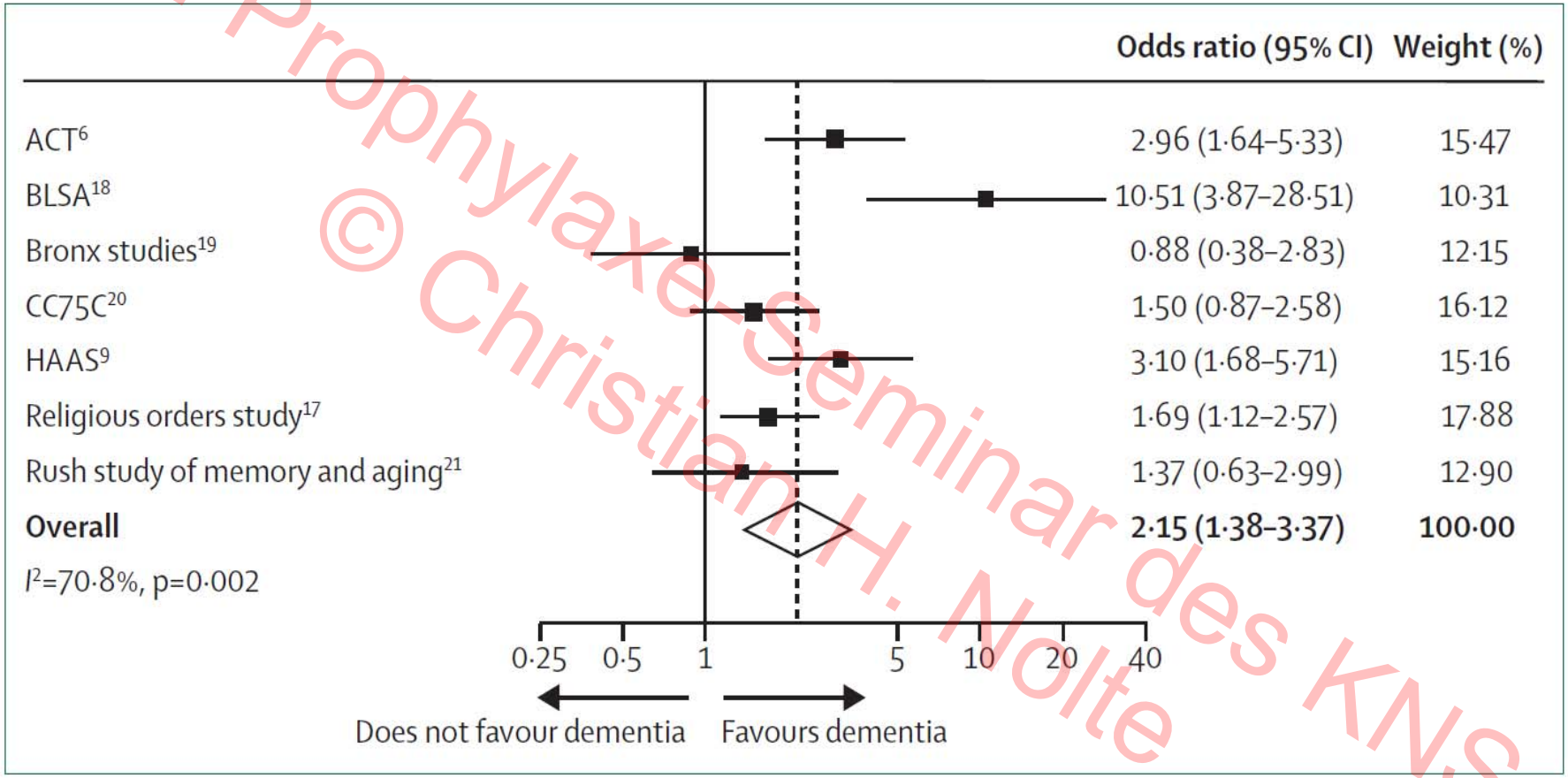


Figure 4: Pooled odds of dementia in people with microinfarcts (unadjusted analysis)

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

„Silent Strokes“

Stumm oder leise?

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinisch „stumm“ ?

Definition „klinisch stumm“

keine offenkundigen klinischen „stroke-like“ Zeichen

Vermeer Lancet Neurol 2007

<u>Anamnese</u>-Interpretation ist subjektiv

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

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinisch „stumm“ ?

Definition „klinisch stumm“

keine offenkundigen klinischen „stroke-like“ Zeichen

Vermeer Lancet Neurol 2007

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

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinisch „stumm“ ?

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinische Untersuchung (nicht in allen Untersuchungen durchgeführt)

Auswahl der Tests nicht definiert.

Z.B. Methode „neurologische Untersuchung“
= 47 Tests versus „unauffällige Standarduntersuchung“

61% Sensitivität für klinisch „stumme Läsionen“

84% Spezifität in der Vorhersage „ bildgebend zerebrale Läsion“

(33% Bildgebung auffällig)

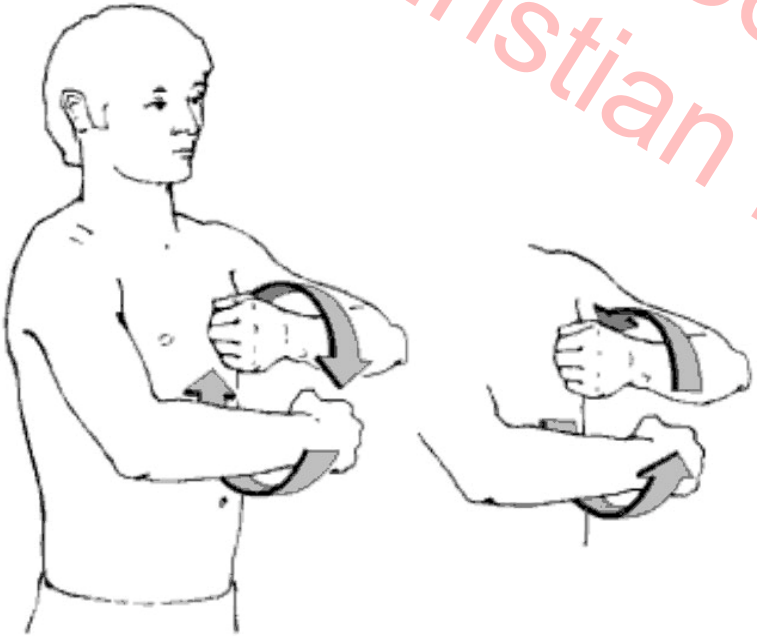
Anderson et al. JNNP 2005

Klinisch „stumm“ ?

Insbesondere Tests der distalen Unterarm/Handmotorik!

Gute Sensitivität (33%, höchste Sens. als individueller Test)

Spezifität 100%, PPW 100% (für zerebrale Läsion)



Sawyer RN et al. Neurology 1993

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Stumm oder übersehen/überhört?

N=647 (N=6 mit inzi

N=3 retrospektiv
transiente ko

N=2 doch subtile
(Parese/Ata

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

4. Prophylaxe-Seminar des IMS
© Christian H. Nolte

Zusammenfassung

„stumm“ bzw. „verdeckt“ – eine Frage des Suchens / Findens

klinisch-neurologisch / neuropsychologisch

Zelluntergang

Überzufällig häufig bei
- höherem Alter, Hypertonus
- kognitiver Einschränkung
- Demenz

?? Depression

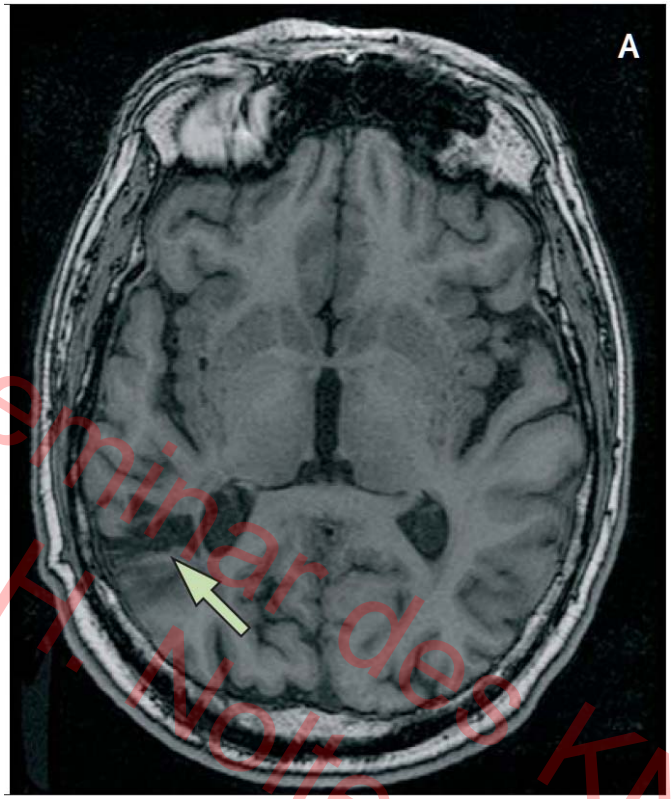
Erhöhen Risiko für manifeste Schlaganfälle, Demenz

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

Klinisch stumm? - Lokalisierung

4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte

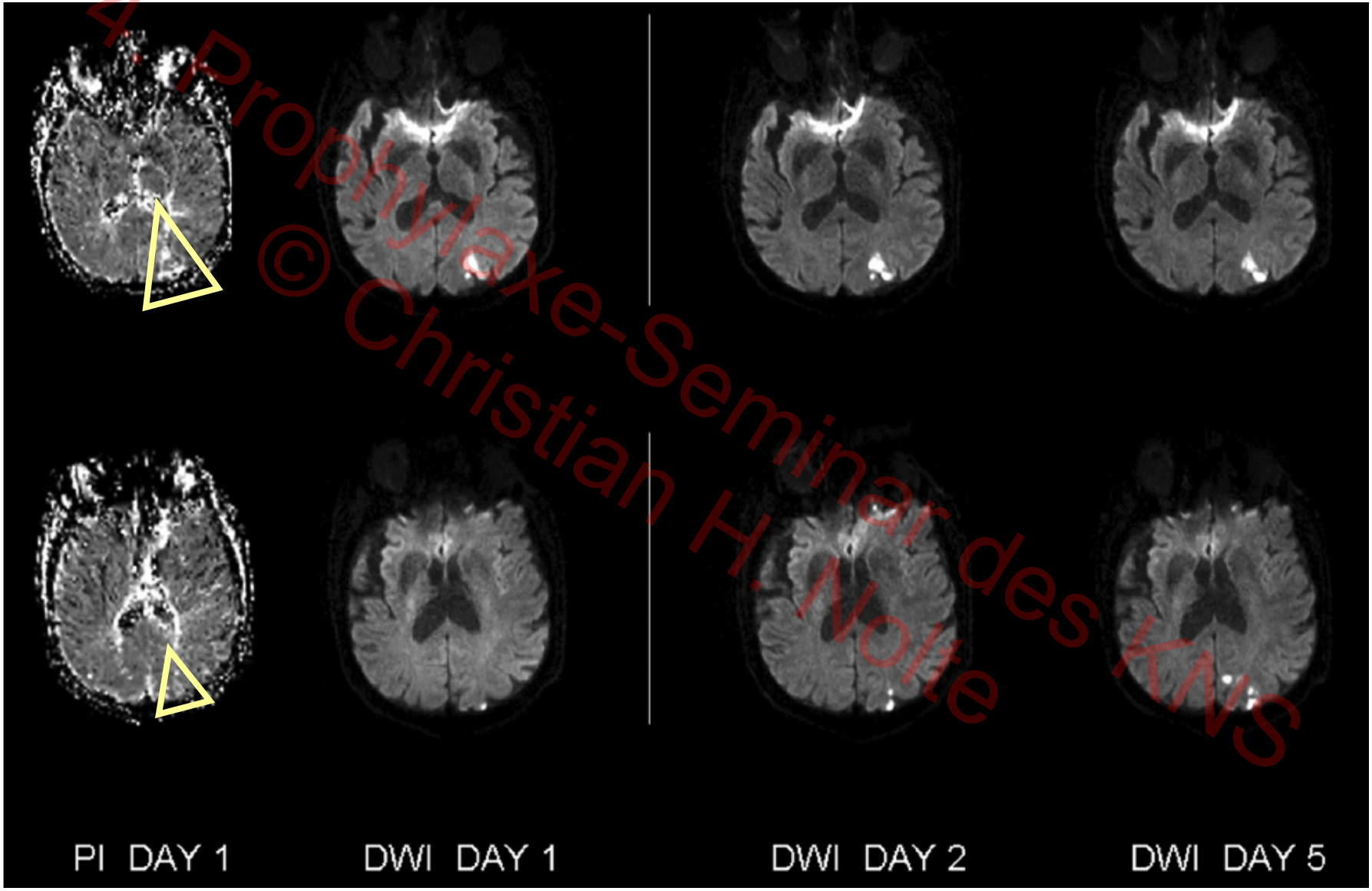
- „eloquente Areale“
- rechts temporal, parieto-okzipital, Assoziationskortex
- Netzwerk-Schädigung
  - Kognitive Funktionen



- Subjektiv vielleicht „verminderte Leistungsfähigkeit“ „unpässlich“

  Erklärung für Differenz 🚹 🚺 ?

Klinisch stumme Läsionen nach klinisch manifestem Schlaganfall (2)



4. Prophylaxe-Seminar des KNS
© Christian H. Nolte