

# Lacunar stroke : a prospective clinical and radiological study

Citation for published version (APA):

Boiten, J. (1991). *Lacunar stroke : a prospective clinical and radiological study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19910628jb>

## Document status and date:

Published: 01/01/1991

## DOI:

[10.26481/dis.19910628jb](https://doi.org/10.26481/dis.19910628jb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

# Summary

The aim of this thesis has been to describe some clinical and radiological aspects of lacunar infarction in a well-defined prospective series.

In Chapter 1, the relevant literature on lacunar infarcts is reviewed. After some general remarks, the lacunar hypothesis, pathogenesis of lacunar infarction, the lacunar syndromes, and leuko-araiosis are discussed. Lacunar infarcts are small infarcts located in the deep parts of the brain, or in the brainstem, which are caused by occlusion of one small perforating artery. The lacunar hypothesis suggests that lacunar syndromes usually result from lacunar infarcts, and that these infarcts are usually caused by a distinct vasculopathy of the small perforating arteries. There is a good clinicopathological correlation: autopsy confirmed the presence of lacunar infarcts in PMS, PSS, AH, and SMS. Although a good positive predictive value of these four syndromes in diagnosing lacunar infarction has been reported, the overall clinical usefulness of the lacunar syndromes has not definitely been established until now. Furthermore, due to the scarcity of neuropathological studies, large clinical studies are needed to confirm the probability that lacunar infarcts are caused by small vessel disease. Periventricular diffuse white matter lucencies on CT are called leuko-araiosis. Autopsy showed possible small vessel disease in patients with leuko-araiosis, but clinical studies have to show that leuko-araiosis is related to lacunar infarction.

In Chapter 2, we have studied in a prospective series of 103 patients with a first-ever lacunar infarct and 144 patients with a first-ever infarct involving the cortex, the validity of the lacunar syndromes in diagnosing lacunar infarction, and we have compared the natural history in patients with a lacunar infarct, with that in patients with a cortical infarct. The pretest probability of lacunar infarction was 41%. Positive and negative predictive values of diagnosing lacunar infarction in patients with lacunar syndromes were 90% and 97%, respectively. Obviously, the lacunar syndromes are a good or even excellent clinical test to diagnose lacunar infarction. Kaplan-Meier analysis showed that patients with lacunar infarction had better survival during mean follow-up of 11 months than patients with atherothrombotic infarction involving the cortex ( $p=0.0002$ ), whereas the risk of recurrent infarction did not differ between the two groups ( $p=0.08$ ). Patients with lacunar infarction had better survival free of recurrent infarction than patients with atherothrombotic infarction ( $p=0.002$ ). Six of the seven (86%) recurrent infarcts in the lacunar infarction group were lacunar again, supporting the hypothesis that lacunar infarcts are usually caused by small vessel disease, occluding the small perforating arteries.

---

In Chapter 3, seven of 252 patients (3%; 95% CI 1-5%) with a first-ever supratentorial brain infarct had acute isolated monoparesis without signs of cortical dysfunction. Prognosis was favourable with complete recovery within two to four weeks. In six patients, CT showed a small infarct involving the cortex and adjacent subcortex in the territory of the middle cerebral artery, whereas no lesion was visualized in one patient. None of the patients had lacunar infarction on CT. These findings show that isolated monoparesis is usually caused by small infarcts involving the cortex. Isolated monoparesis, therefore, is not a lacunar syndrome.

In Chapter 4, we have tested the hypothesis that if lacunar infarction is usually caused by small vessel disease, the frequency of potential cardiac and carotid sources of embolism would be lower in patients with lacunar infarcts than in patients with infarcts involving the cortex. We have also determined the frequency of vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus and history of ischemic heart disease). Risk factor analysis showed no differences between both infarct groups. A cardiac source of embolism was significantly less common in patients with lacunar infarction (OR 0.32; 95% CI 0.17-0.61 ;  $p < 0.001$ ). Significant stenosis of the ICA was also less common in patients with lacunar infarction (OR 0.35; 95% CI 0.16-0.76;  $p < 0.001$ ). These findings strongly suggest that cardiac and carotid embolism are unlikely causes of lacunar infarction, supporting the hypothesis that lacunar infarcts are usually caused by small vessel disease.

In Chapter 5, we have tested the hypothesis that if lacunar infarction and leuko-araiosis are both caused by small vessel disease, leuko-araiosis would be more frequent in patients with lacunar infarction than in patients with infarction involving the cortex. We have also determined the frequency of vascular risk factors in patients with and without leuko-araiosis. Leuko-araiosis was significantly more common in patients with lacunar infarction (OR 1.82; 95% CI 1.00-3.45;  $p = 0.05$ ). Patients with leuko-araiosis were significantly older, whereas frequency of vascular risk factors did not differ in patients with and without leuko-araiosis. Our findings show that leuko-araiosis is associated with small vessel disease in stroke patients.

In Chapter 6, we investigated in 100 lacunar stroke patients whether patients with one or more asymptomatic lacunar infarcts, and those with only symptomatic lacunar infarction represent two distinct clinical entities, probably reflecting lipohyalinosis and microatheromatous disease. Seventy-nine patients had one symptomatic lacunar infarct and 21 patients also had one or more asymptomatic lacunar infarcts. Patients with asymptomatic lacunar infarcts had significantly more often hypertension (OR 3.31; 95% CI 1.16-9.43;  $p < 0.05$ ) and leuko-araiosis (OR 10.67; 95% CI 3.81-32.10;  $p < 0.001$ ) than those with a single, symptomatic lacunar infarct. The asymptomatic lacunar infarcts differed in location, involved vascular territory and volume from the symptomatic ones. We hypothesize that indeed two distinct lacunar stroke entities can be distinguished during life: lacunar stroke patients with a single, symptomatic lacunar infarct who presumably have microatheromatous small vessel disease, whereas patients with multiple lacunar infarcts, and a high

---

frequency of hypertension and leuko-araiosis probably have small vessel lipohyalinosis. Differentiating between the two lacunar stroke entities is important because this could provide the possibility of recognizing those patients who are at risk to develop eventually subcortical vascular dementia. Hypertension seems to be the major important risk factor for lipohyalinosis, treatment of which may substantially reduce the risk of eventual subcortical vascular dementia.

In Chapter 7, fifteen of 252 patients (6%; 95% CI 3-9%) with a first-ever supratentorial brain infarct, had a large subcortical infarct. Twelve (80%; 95% CI 20-100%) had signs of cortical dysfunction, whereas risk factor profile, frequency of significant carotid stenosis, and frequency of potential cardioembolic sources did not differ from those with cortical infarction. Compared with lacunar infarct patients, they more frequently had a potential cardioembolic source and significant carotid stenosis. These findings show that large subcortical infarcts differ from lacunar infarcts with regard to both presenting signs and symptoms, and pathogenesis, whereas they resemble infarcts involving the cortex. Obviously, large subcortical infarcts are not lacunar.

In Chapter 8, detailed CT findings in a prospective series of 98 patients with a first-ever lacunar infarction are reported, allowing determination of the course of the corticospinal, thalamocortical and cerebellar pathways at the level of internal capsule and corona radiata, by correlating the infarct localization with the clinical symptoms. Approximately 60% of the patients had a lacunar infarct on CT. Eighty-six percent of the infarcts were located in internal capsule and corona radiata. Most infarcts (68%) were located in the territory of the anterior choroidal artery. Our findings demonstrate that the corticospinal (pyramidal) tract runs from the sensorimotor cortex through the posterior part of the corona radiata, to the anterior half of the posterior limb and then progressively shifts into the posterior half of the posterior limb in the more caudal part of the internal capsule. Paresis after anterior capsulo-caudate or caudate infarction is probably caused by interruption of the frontopontine tract or the corticostriatal projection, or both. Both thalamocortical and cerebellar pathways (dentato(rubro)thalamocortical and corticopontocerebellar pathways) are located around the centre of the corona radiata and in the internal capsule in the posterior part of the posterior limb.

In Chapter 9, the first reported case of classic ataxic hemiparesis following thalamic infarction is described, illustrating that the ventrolateral part of the thalamus takes part in the cerebellar projection to the sensorimotor cortex.

In the General discussion, we conclude that this study supports the lacunar hypothesis by demonstrating that the lacunar syndromes are a good or even excellent clinical test to diagnose lacunar infarction, and that lacunar infarcts are usually caused by small vessel disease. Furthermore, a third element should be added to the lacunar hypothesis, namely that two distinct lacunar stroke entities can be distinguished. It is obvious that lacunar infarcts should be considered a separate subgroup among cerebral infarction, which has consequences for their management and therapy.



---

# Samenvatting

In dit proefschrift worden bij een prospectieve serie patiënten enkele klinische en radiologische aspecten van lacunaire herseninfarcten beschreven.

In hoofdstuk 1 wordt een overzicht gegeven van de relevante literatuur over lacunaire infarcten. Na enkele algemene opmerkingen over lacunaire infarcten, worden achtereenvolgens de lacunaire hypothese, de pathogenese van lacunaire infarcten, de lacunaire syndromen en leuko-araiosis besproken. Lacunaire infarcten zijn kleine infarcten die diep in de hersenen of in de hersenstam zijn gelokaliseerd en die worden veroorzaakt door een afsluiting van één der kleine perforerende hersenarteriën. De lacunaire hypothese stelt dat de lacunaire syndromen meestal het gevolg zijn van lacunaire infarcten, en dat deze lacunaire infarcten meestal worden veroorzaakt door een vaataandoening van de kleine perforerende hersenarteriën. Lacunaire syndromen zijn de complexen van neurologische uitvalsverschijnselen die veroorzaakt kunnen worden door een lacunair infarct. Er bestaat een goede klinisch-pathologische correlatie: pathologisch-anatomisch onderzoek heeft lacunaire infarcten aangetoond bij patiënten met een zuiver motorisch syndroom, een zuiver sensibel syndroom, een motorisch-sensibel syndroom of een atactisch-motorisch syndroom. Ofschoon er een goede positieve voorspellende waarde van deze vier lacunaire syndromen met betrekking tot het diagnostiseren van lacunaire infarcten is beschreven, is de klinische bruikbaarheid van deze lacunaire syndromen nog steeds niet definitief vastgesteld. Bovendien moet in klinische studies bevestigd worden dat lacunaire infarcten meestal worden veroorzaakt door een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën. Diffuse hypodensiteit van de witte stof op een CT scan wordt leuko-araiosis genoemd. Weliswaar werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën gevonden bij patiënten met leuko-araiosis, maar ook in klinische studies zal onderzocht moeten worden of leuko-araiosis en lacunaire infarcten inderdaad aan elkaar gerelateerd zijn.

In hoofdstuk 2 wordt in een prospectieve studie bij 103 patiënten met een eerste lacunair infarct en 144 patiënten met een eerste corticaal infarct de diagnostische waarde van de lacunaire syndromen met betrekking tot het diagnostiseren van lacunaire infarcten onderzocht. Daarnaast werd het klinisch beloop en de prognose van de patiënten met een lacunair infarct vergeleken met die van patiënten met een corticaal infarct. De prevalentie van lacunaire infarcten was 41%. De positieve en negatieve voorspellende waarde van het diagnostiseren van lacunaire infarcten bij patiënten met een lacunair syndroom was respectievelijk 90% en 97%. De lacunaire syndromen zijn dus een goede diagnostische test om lacunaire infarcten te dia-

gnostiseren. Kaplan-Meier analyse liet zien dat patiënten met een lacunair infarct een betere overleving hebben dan patiënten met een atherothrombotisch corticaal infarct gedurende een gemiddelde follow-up van 11 maanden ( $p=0.0002$ ), terwijl het aantal recidief infarcten niet verschilde tussen beide groepen ( $p=0.08$ ). Patiënten met een lacunair infarct hadden een betere overleving zonder recidief infarct dan patiënten met een atherothrombotisch corticaal infarct ( $p=0.002$ ). Opmerkelijk was dat zes van de zeven (86%) recidiefinfarcten in de groep van patiënten met een lacunair infarct opnieuw lacunair waren. Dit gegeven ondersteunt de hypothese dat lacunaire infarcten meestal worden veroorzaakt door een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën.

In hoofdstuk 3 bleken 7 van de 252 patiënten (3%; 95% BI 1-5%) met een eerste, supratentoriëel gelokaliseerd herseninfarct een acute monoparese te hebben zonder tekenen van corticale dysfunctie. In zes van deze patiënten liet de CT scan een klein corticaal infarct zien in het stroomgebied van de a.cerebri media. Bij één patiënt toonde de CT scan geen afwijkingen. Geen enkele patiënt had een lacunair infarct. Deze bevindingen laten zien dat een acute monoparese meestal wordt veroorzaakt door een klein corticaal infarct. Acute monoparese is daarom geen lacunair syndroom.

In hoofdstuk 4 hebben we de volgende hypothese onderzocht: als lacunaire infarcten meestal worden veroorzaakt door een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën, dan zullen potentiële cardiale en carotis emboliebronnen bij patiënten met een lacunair infarct minder vaak voorkomen dan bij patiënten met een corticaal infarct. Tevens onderzochten we het voorkomen van de vasculaire risicofactoren (hypertensie, diabetes mellitus en ischemische hartziekte in de voorgeschiedenis). Deze risicofactoren kwamen evenveel voor in beide infarctgroepen. Een potentiële cardiale emboliebron kwam significant minder vaak voor bij patiënten met een lacunair infarct (OR 0.32; 95% BI 0.17-0.61;  $p<0.001$ ). Een significante stenose van de a. carotis interna (diametere reductie groter of gelijk aan 50%) kwam eveneens minder vaak voor bij patiënten met een lacunair infarct (OR 0.35; 95% BI 0.16-0.76;  $p<0.001$ ). Deze bevindingen suggereren dat cardiale en carotis embolieën een onwaarschijnlijke oorzaak zijn van lacunaire infarcten, hetgeen de hypothese ondersteunt dat lacunaire infarcten meestal worden veroorzaakt door een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën.

De hypothese dat indien lacunaire infarcten en leuko-araiosis beide veroorzaakt worden door een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën, leuko-araiosis meer zal voorkomen bij patiënten met een lacunair infarct dan bij patiënten met een corticaal infarct, werd onderzocht in hoofdstuk 5. Tevens werd het voorkomen van vasculaire risicofactoren bij patiënten met en zonder leuko-araiosis onderzocht. Leuko-araiosis kwam significant vaker voor bij patiënten met een lacunair infarct dan bij patiënten met een corticaal infarct (OR 1.82; 95% BI 1.00-3.45;  $p=0.05$ ). Patiënten met leuko-araiosis waren significant ouder, terwijl het voorkomen van vasculaire risicofactoren niet verschilde bij patiënten met en zonder leuko-araiosis. Hieruit blijkt dat leuko-araiosis samenhangt met een aandoening van de kleine

---

perforerende hersenarteriën bij patiënten met een herseninfarct.

In hoofdstuk 6 hebben we in 100 patiënten met een lacunair infarct onderzocht of de patiënten met meerdere lacunaire infarcten en degenen met één symptomatisch lacunair infarct, twee verschillende lacunaire infarct entiteiten vertegenwoordigen, die de klinische representanten zouden kunnen zijn van respectievelijk lipohyalinose en (micro-)atherosclerose van de kleine perforerende hersenarteriën. Negenenzeventig patiënten hadden één symptomatisch lacunair infarct en 21 patiënten hadden ook één of meerdere asymptomatische lacunaire infarcten. De patiënten met asymptomatische lacunaire infarcten hadden significant vaker hypertensie (OR 3.31; 95% BI 1.16-9.43;  $p < 0.05$ ) en leuko-araiosis (OR 10.67; 95% BI 3.81-32.10;  $p < 0.001$ ) dan degenen met één symptomatisch lacunair infarct. De asymptomatische infarcten hadden een andere lokalisatie, aangedaan vaatterritorium en volume dan de symptomatische infarcten. Onze hypothese is dat er inderdaad twee verschillende lacunaire infarct entiteiten klinisch kunnen worden onderscheiden: lacunaire infarct patiënten met één symptomatisch lacunair infarct, die waarschijnlijk (micro-)atherosclerose van de kleine perforerende hersenarteriën hebben; en patiënten met meerdere lacunaire infarcten en een hoge frequentie van hypertensie en leuko-araiosis, die waarschijnlijk lipohyalinose van de kleine perforerende hersenarteriën hebben. Het klinisch kunnen onderscheiden van deze twee lacunaire infarct entiteiten is belangrijk omdat dit de mogelijkheid geeft de patiënten te kunnen herkennen die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van een subcorticale vasculaire dementie. Hypertensie is waarschijnlijk de belangrijkste risicofactor voor lipohyalinose. Behandeling van de hypertensie kan het risico op mogelijke subcorticale vasculaire dementie verkleinen.

In hoofdstuk 7 bleken vijftien van de 252 patiënten (6%; 95% BI 3-9%) met een eerste supratentoriëel gelokaliseerd herseninfarct een groot subcorticaal infarct te hebben. Twaalf van deze patiënten (80%; 95% BI 20-100%) hadden klinisch corticale uitvalsverschijnselen, terwijl de vasculaire risicofactoren en het voorkomen van significante carotisstenose en potentiële cardiale emboliebron niet verschilden van patiënten met corticale herseninfarcten. Vergeleken met lacunaire infarct patiënten, hadden zij vaker een potentiële cardiale emboliebron en een significante carotisstenose. Deze bevindingen laten zien dat grote subcorticale infarcten verschillen van lacunaire herseninfarcten met betrekking tot zowel klinische verschijnselen als pathogenese, terwijl ze lijken op corticale herseninfarcten. Grote subcorticale infarcten zijn duidelijk niet lacunair.

In hoofdstuk 8 worden de CT scan bevindingen bij 98 prospectief geregistreerde patiënten met een lacunair infarct beschreven. Het verloop van de corticospinale, thalamocorticale en cerebellaire baansystemen werd bepaald op het niveau van de capsula interna en corona radiata door het correleren van de lokalisatie van het infarct met de klinische symptomen. Ongeveer 60% van de patiënten had een lacunair infarct op de CT scan. Achtenzestig procent van de infarcten waren gelegen in capsula interna en corona radiata. De meeste infarcten (68%) bevonden zich in het stroomgebied van de a. choroïdea anterior. Onze bevindingen laten zien dat de tractus



---

corticospinalis loopt van de sensomotorische cortex door het achterste gedeelte van de corona radiata naar het voorste gedeelte van het achterste been van de capsula interna, en vervolgens naar het achterste gedeelte van het achterste been in het meer caudale gedeelte van de capsula interna. Parese na infarcering van het voorste been van de capsula interna en/of nucleus caudatus wordt waarschijnlijk veroorzaakt door onderbreking van de tractus frontopontinus of de corticostriatale projectiesystemen, of beide. Zowel de thalamocorticale als de cerebellaire (dentato(rubro)thalamocorticale en corticopontocerebellaire) banen zijn gelokaliseerd in het centrum van de corona radiata en in het achterste gedeelte van het achterste been van de capsula interna.

In hoofdstuk 9 wordt het eerste gepubliceerde geval van klassieke atactische hemiparese na infarcering van de thalamus beschreven, waaruit blijkt dat bij de mens de cerebellaire projectie naar de sensomotorische cortex via het ventrolaterale gedeelte van de thalamus verloopt.

In de algemene discussie concluderen we dat onze studie de lacunaire hypothese ondersteunt omdat de lacunaire syndromen een goede diagnostische test zijn om lacunaire infarcten te diagnostiseren, terwijl bovendien lacunaire infarcten meestal blijken te worden veroorzaakt door een aandoening van de kleine perforerende hersenarteriën. Bovendien zou een derde element aan de lacunaire hypothese moeten worden toegevoegd, namelijk dat er klinisch twee verschillende lacunaire infarct entiteiten kunnen worden onderscheiden. Het is duidelijk dat lacunaire infarcten beschouwd moeten worden als een aparte subgroep van de herseninfarcten, hetgeen consequenties heeft voor beleid en behandeling.