

# Lacunar brain infarcts : a clinical and pathogenetical study

## Citation for published version (APA):

Luijckx, G-JR. (1995). *Lacunar brain infarcts : a clinical and pathogenetical study*. Universtaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/1995

## 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 pathogenetical and clinical aspects of lacunar brain infarction.

In **chapter 1**, after some general remarks on lacunar stroke, the relevant literature on some pathogenetical and clinical aspects of lacunar brain infarction is reviewed. Lacunar brain infarction results from the occlusion of a single, deep perforating, artery. It is not known whether this small-vessel vasculopathy is limited to the brain or whether it is part of a more generalised extra-cerebral small-vessel disease. Investigations of the extra-cerebral small-vessels, as in the retina, kidney and nailfold, which are more easily accessible for investigations than cerebral small vessels, may give more information on the nature of the cerebral small-vessel vasculopathy underlying lacunar stroke. Clinical studies demonstrated that the vascular risk profile in lacunar and cortical stroke is similar. What causes either stroke type under the same atherogenic conditions still remains unknown. Haemostatic abnormalities or a genetic predisposition may play a role in the pathogenesis of lacunar stroke. Ischaemic stroke below the age of 50 is more common than expected. However, the causes are more diverse. It is not known whether these diverse causes are confined to one stroke subtype. Hemiataxia is one of the signs which may occur after lacunar infarction. Isolated hemiataxia following supratentorial lacunar infarction is very rare. Clinical-topographical aspects of isolated hemiataxia need further description. Both cerebellar and sensory dysfunction, on the basis of clinical sensory study and somatosensory evoked potentials (SEP), have been described as the cause of ataxia following lacunar infarction.

In **chapter 2** a description of the Maastricht Brain Infarct Registry (MBIR) is given. Patients were selected from this registry. In the study period from June 1987 to February 1994, 899 patients were registered, 460 men (51%),

and 439 women (49%), with a median age of 71 (range 15 to 96.). 287 patients (32%) had a lacunar stroke, and 582 (65%) patients a cortical stroke. A subgroup with "other rare definite causes" comprised 30 patients (3%). Vascular risk factors for cerebrovascular disease were compared in the entire stroke group, lacunar and cortical stroke group and controls without symptomatic stroke. The frequency of the vascular risk factors was in the entire stroke patients significantly higher than in the controls. The vascular risk profile in lacunar and cortical stroke was similar. However, the frequency of carotid and cardiac sources of embolism was significantly lower in lacunar stroke patients. This finding is in line with the view that lacunar stroke results from cerebral small-vessel disease.

In **chapter 3**, manifestations of extra-cerebral large and small-vessel disease were compared in 29 lacunar stroke patients and 30 cortical stroke patients, with the aim to determine whether extra-cerebral small-vessel disease is exclusively related to lacunar stroke patients. Extra-cerebral large-vessel disease was investigated using duplex scanning of the carotid and renal artery and Doppler sonography of the major leg vessels. Extra-cerebral small-vessel disease was studied from the photographs of the retinal arteriolar, renal perfusion scintigraphy, plasma renin measurements, and capillary microscopy of the nailfold. Apart from carotid artery stenosis, which occurred significantly less frequent among lacunar stroke patients, there were no significant differences in the incidence of extra-cerebral large and small-vessel disease in lacunar and cortical stroke patients. Therefore, extra-cerebral small-vessel disease is not exclusively related to lacunar stroke patients.

In **chapter 4** we studied haemostatic parameters during the acute phase in both lacunar and cortical stroke patients to determine a possible role haematological disorders in the pathogenesis of lacunar stroke. The following haematological parameters were studied: platelet count, fibrinogen, antithrombin, protein C activity, activated protein C (APC) resistance, total and free protein S antigen, v Willebrand factor antigen, lupus anticoagulant, and cardiolipin antibodies. There were no differences in haemostatic parameters between lacunar and cortical stroke in the acute phase following stroke. Fibrinogen was in the high normal range for both stroke subtypes. It is unlikely that haematological abnormalities play an important role in the pathogenesis of lacunar and cortical stroke. The equal levels of fibrinogen support the presence of a similar vascular risk profile in both stroke subtypes.

**Chapter 5** describes HLA typing in lacunar stroke patients in comparison with cortical stroke patients, in order to investigate a possible genetic predisposition. The lacunar stroke patients had a significantly higher incidence of HLA-B35 antigen compared with cortical stroke patients and healthy controls. No significant differences were found for all other HLA class I and II antigens. This finding demonstrates an association between lacunar stroke and HLA-B35, which suggests a genetic predisposition for developing this distinct type of stroke resulting from small-vessel disease. The genetic predisposition may explain the development of cerebral small-vessel disease in the presence of similar vascular risk factors that causes large-vessel disease.

In **chapter 6**, we investigated the differences in stroke causes between young and elderly patients with lacunar or cortical stroke. Rare causes, such as carotid dissection, were significantly more frequent among young stroke patients. All these patients had cortical stroke. The whole group of lacunar stroke patients had significantly less frequent a rare cause than the whole group of cortical stroke patients. Young patients had more diverse stroke causes than older patients, but this was confined to the cortical stroke patients. Carotid artery stenosis and cardioembolic sources were, in both young and elderly lacunar stroke patients, significantly less frequent than in cortical stroke patients. These findings support the concept that lacunar infarcts are the result of a cerebral small-vessel disease, irrespective of age. The need for some specific investigations in young lacunar stroke patients, like angiography, can therefore be questioned.

**Chapter 7** gives a description of 3 patients with the rare finding of isolated hemiataxia following lacunar brain infarction. Clinical findings argued in favor of a cerebellar type of hemiataxia. CT and/or MRI in 2 patients showed a lacunar infarct in the posterior limb of the internal capsule, whereas the third patient had a thalamo-capsular infarct. Isolated hemiataxia caused by a capsular infarction has never been reported before. The cerebellar-like ataxia is most likely caused by interruption of the cerebellar pathways at the level of the internal capsule, either the ascending dentatorubrothalamocortical or the descending corticopontocerebellar. The fact that hemiataxia was an isolated finding in these patients, demonstrates that the cerebellar pathways at the level of the internal capsule run separately from the motor and sensory pathways.

In **chapter 8**, we studied in a consecutive series of 19 patients with ataxia following a lacunar infarct, the cause of the ataxia with clinical sensory testing and median nerve SEP. All patients had CT and/or MRI of the brain,

and SEP results were reviewed for correlation with clinical features and infarct location and size. In all patients there were no signs of a disturbed proprioception on clinical testing and most median nerve SEP were normal. Most infarcts were located in the posterior limb of the internal capsule or corona radiata. There was no correlation between SEP findings, clinical features and infarct location or size. These findings suggest that disturbed proprioception as the cause of ataxia is unlikely. Interruption of the cerebellar pathways, at the level of the internal capsule or corona radiata is the most likely cause of ataxia following lacunar brain infarction.

---

# Samenvatting

In dit proefschrift worden enkele pathogenetische en klinische aspecten van lacunaire herseninfarcten beschreven.

In **hoofdstuk 1** wordt, na enkele algemene opmerkingen over lacunaire infarcten, een overzicht gegeven van de relevante literatuur over de pathogenetische en klinische aspecten van lacunaire herseninfarcten die werden onderzocht. Lacunaire infarcten worden veroorzaakt door een afsluiting van één der kleine perforerende hersenarteriën, als gevolg van een aandoening van deze kleine perforerende hersenarteriën. Het is niet bekend of deze aandoening van de kleine arteriën beperkt is tot de hersenen of dat deze een onderdeel vormt van een meer gegeneraliseerde aandoening van de kleine arteriën. Kleine arteriën buiten de hersenen, zoals in de retina, nier en het nagelbed, zijn gemakkelijker te onderzoeken dan in de hersenen. Onderzoek van de kleine arteriën buiten de hersenen kan mogelijk meer informatie opleveren over de aard van de onderliggende vaataandoening bij lacunaire infarcten. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat het vasculaire risicoprofiel in lacunaire en corticale herseninfarcten gelijk is. Wat de oorzaak is van ieder afzonderlijk type herseninfarct onder dezelfde atherogene omstandigheden is nog steeds onbekend. Afwijkingen in de hemostase of een genetische predispositie spelen mogelijk een rol in de pathogenese van lacunaire infarcten. Herseninfarcten bij patiënten jonger dan 50 jaar treden vaker op dan men verwacht. Het is echter zo dat de oorzaken van herseninfarcten op jonge leeftijd diverser zijn. Het is onbekend of deze diverse oorzaken beperkt blijven tot één type herseninfarct. Ataxie kan het gevolg zijn van een lacunair infarct. Geïsoleerde hemiataxie ten gevolge van een lacunair infarct is bijzonder zeldzaam. Over de klinisch-topografische aspecten van geïsoleerde hemiataxia is niet veel bekend. Over de oorzaak van de ataxie als gevolg van een lacunair infarct zijn de meningen verdeeld. Zowel een cerebellaire functiestoornis als afwijkingen in de proprioceptie worden als oorzaak beschreven. Dit laatste op basis van klinisch

sensibiliteitsonderzoek en neurofysiologisch onderzoek met somato-sensorische evoked potentials (SEP).

In **hoofdstuk 2** volgt een beschrijving van de Maastrichtse Herseninfarct Registratie. De patiënten werden betrokken uit deze registratie. In de studieperiode juni 1987 tot februari 1994 werden 899 patiënten met een herseninfarct geregistreerd, 460 mannen (51%) en 439 vrouwen (49%) met een mediane leeftijd van 71 jaar (15-96 jaar). 287 patiënten (32%) hadden een lacunair infarct en 582 patiënten (65%) een corticaal infarct. Een kleine subgroep van 30 patiënten (3%) had een bijzondere oorzaak voor het herseninfarct. De frequentie van risicofactoren voor cerebrovasculaire aandoeningen werd vergeleken met de gehele patiëntenpopulatie, lacunaire en corticale patiëntengroep en met een controle groep zonder een symptomatische cerebrovasculaire aandoening. Vasculaire risicofactoren kwamen significant vaker voor in de gehele patiëntengroep en infarct subgroepen in vergelijking met de controle groep. Het vasculaire risico profiel voor patiënten met lacunair en corticaal infarct was gelijk. De frequentie van emboliebronnen, vanuit de arteria carotis of vanuit het hart, was echter significant lager in de patiënten met een lacunair infarct. Deze bevinding komt overeen met het inzicht dat lacunaire infarcten worden veroorzaakt door een aandoening van de kleine hersenarteriën.

In **hoofdstuk 3** werden 29 patiënten met een lacunair infarct en 30 patiënten met een corticaal infarct onderzocht op afwijkingen van de grote en kleine arteriën buiten de hersenen, met als doel om te onderzoeken of afwijkingen van de kleine arteriën exclusief gerelateerd zijn aan patiënten met een lacunair infarct. Het optreden van afwijkingen van de grote arteriën werd onderzocht met behulp van duplex scanning van de arteriae carotis en renalis en met behulp van Doppler sonografie van de grote arteriën van de benen. De kleine arteriën buiten de hersenen werden onderzocht met behulp van de retina foto's, nierperfusie scintigrafie, plasma renine bepalingen en capillaire microscopie van het nagelbed. Behoudens stenose van de arteria carotis, welke significant minder vaak aanwezig was bij patiënten met een lacunair infarct, werden er geen verschillen gevonden in het optreden van afwijkingen in de grote en kleine arteriën bij patiënten met een lacunair of corticaal infarct. Afwijkingen van de kleine arteriën buiten de hersenen zijn dus niet exclusief gerelateerd aan een lacunair infarct.

In **hoofdstuk 4** werden enige parameters van de hemostase onderzocht bij patiënten met een lacunair infarct en vergeleken met die van patiënten met een corticaal infarct, om te onderzoeken of afwijkingen in de hemostase een rol spelen in de pathogenese van lacunaire infarcten. Deze bepalingen

werden in acute fase van het herseninfarct verricht. De volgende hematologische parameters werden onderzocht: trombocyten aantal, fibrinogeen, antithrombine, proteïne C activiteit, geactiveerde proteïne C resistentie, totaal en vrij proteïne S antigeen, v Willebrand factor antigeen, lupus anticoagulant en antilichamen tegen cardiolipine. Er werden geen verschillen aangetoond in de onderzochte hematologische parameters in de acute fase van lacunaire en corticale infarcten. Fibrinogeen was in beide infarct groepen hoog-normaal. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat afwijkingen in de hemostase een belangrijke rol spelen in de pathogenese van zowel lacunaire als corticale infarcten. De hoog-normale waarde van fibrinogeen in beide infarct groepen ondersteunt het concept dat het vasculaire risicoprofiel in lacunaire en corticale infarcten gelijk is.

**Hoofdstuk 5** beschrijft HLA typering in een groep patiënten met een lacunair infarct in vergelijking met een groep patiënten met een corticaal infarct, om te onderzoeken of er een mogelijke genetische predispositie bestaat voor het krijgen van een lacunair infarct. Bij patiënten met een lacunair infarct is er een significant hogere incidentie van het HLA-B35 antigeen in vergelijking met patiënten met een corticaal infarct en een gezonde controle groep. Er werden geen significante verschillen gevonden in alle andere HLA klasse I en II antigenen. Deze bevinding toont een associatie aan tussen lacunair infarcten en HLA-B35, en suggereert een genetische predispositie voor het krijgen van een lacunair infarct. Een genetische predispositie verklaart mogelijk het ontstaan van deze aandoening van de kleine hersenarteriën in de aanwezigheid van vasculaire risicofactoren die afwijkingen van de grote arteriën veroorzaken.

In **hoofdstuk 6** werden de verschillen in oorzaken van infarcten tussen jongere en oudere patiënten met een lacunair of corticaal infarct onderzocht. Bijzondere oorzaken, zoals arteria carotis dissectie, treden significant vaker op bij jonge patiënten. Al deze jonge patiënten bleken een corticaal infarct te hebben. Verder bleek de gehele groep van patiënten met een lacunair infarct significant minder vaak een bijzondere oorzaak te hebben in vergelijking met de gehele groep patiënten met een corticaal infarct. Een belangrijke stenose van de arteria carotis en een cardiale emboliebron, zowel bij jongere als oudere patiënten met een lacunair infarct, kwam significant minder vaak voor dan bij patiënten met een corticaal infarct. Deze bevindingen ondersteunen het concept dat het lacunaire herseninfarct veroorzaakt wordt door een aandoening van de kleine hersenarteriën, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Men kan zich dan ook afvragen of speciaal aanvullend onderzoek bij jonge patiënten met een lacunair infarct naar de oorzaak van een dergelijk infarct, zoals bijvoorbeeld angiografie, wel noodzakelijk is.



In **hoofdstuk 7** worden 3 patiënten beschreven met een geïsoleerde hemiataxie als gevolg van een lacunair infarct. Dit is een zeldzaam symptoom na het krijgen van een herseninfarct. De ataxie is klinisch van het cerebellaire type. CT en/of MRI toonde in 2 patiënten een lacunair infarct in het achterste been van de capsula interna en bij de 3<sup>e</sup> patiënt een thalamo-capsulair infarct. Geïsoleerde hemiataxie veroorzaakt door een capsulair infarct is nooit eerder beschreven. De coördinatiestoornis van het cerebellaire type wordt het meest waarschijnlijk veroorzaakt door een onderbreking van de cerebellaire banen op het niveau van de capsula interna: van de opstijgende dentatorubrothalamocorticale baan of van de afdalende corticopontocerebellaire baan. Het feit dat de hemiataxie geïsoleerd voorkomt, toont aan dat de cerebellaire banen op het niveau van de capsula interna gescheiden lopen van de motorische en sensorische banen.

In **hoofdstuk 8** werd tenslotte een reeks patiënten bestudeerd met ataxie als gevolg van een lacunair infarct om de oorzaak van deze ataxie te bepalen. De patiënten werden onderzocht met klinisch sensibiliteitsonderzoek en met somatosensory evoked potentials (SEP) van de nervus medianus beiderzijds. Alle patiënten ondergingen een CT en/of MRI. De resultaten van de SEP werden bestudeerd naar een mogelijke relatie tussen klinische verschijnselen, infarct lokatie en grootte. Bij geen van de patiënten werden er klinisch aanwijzingen gevonden voor een gestoorde proprioceptie en in het merendeel van patiënten waren de SEP niet afwijkend. De meeste lacunaire infarcten zijn gelokaliseerd in de capsula interna of de corona radiata. Er werd geen onderling verband gevonden tussen SEP afwijkingen, klinische verschijnselen, infarct lokatie of grootte. Deze bevindingen maken een gestoorde proprioceptie als oorzaak van de ataxie zeer onwaarschijnlijk. Onderbreking van de cerebellaire banen, de opstijgende of afdalende, op het niveau van de capsula interna of de corona radiata is meest waarschijnlijk de oorzaak van de ataxie als gevolg van een lacunair infarct.